

spread of EMPD. Thus, we discovered that nodal lymphangiogenesis, which is a crucial target for metastatic tumor cells, plays a significant role in augmenting the metastatic spread of tumors in cancer patients. Moreover, we very recently identified that intrametastatic lymphatic invasion occurs also in human mammary carcinoma metastasis (manuscript in preparation).

We found that tumor lymphangiogenesis in EMPD was induced during successive stages of tumor progression. Both tumor and inflammatory cells including macrophages produced abundant VEGF-A or VEGF-C⁴⁷, which led to enhanced tumor lymphangiogenesis in EMPD. Other studies have found that VEGF-A overexpression in the skin promotes lymphangiogenesis as well as angiogenesis.^{12,14,48} The characteristic inflammatory reaction associated with EMPD might thus contribute to more pronounced lymphangiogenesis and angiogenesis in these compared with other types of skin tumors such as those of Bowen's disease and malignant melanoma *in situ*.

We found that primary tumors in patients with distant organ metastasis and poor survival exhibited EMT-like phenotypes, which facilitated invasion by malignant Paget cells. We found that the EMT-related markers N-cadherin and vimentin could serve as novel prognostic markers of reduced survival among patients with EMPD. The EMT-like features of Paget cells were closely associated with lymphatic invasion in primary tumors. Since no cell line of Paget cell origin has been established thus far, we investigated the A431 cell line, a genital epidermoid tumor cell line.⁴⁹ Our *in vitro* observations revealed that A431 cells transfected with Snail expressed increased amounts of CXCR4 and that chemotaxis to its ligand SDF-1 was enhanced. These results are in accordance with a recent study identifying the induction of CXCR4 by oral squamous cell carcinoma cell lines undergoing EMT.⁵⁰ Furthermore, our present study revealed that tumor-associated LECs abundantly express SDF-1, an inducible chemokine, indicating a crucial role for the CXCR4-SDF-1 axis in tumor cell invasion of the lymphatic endothelium. Overall, our results suggest that EMT-like process contributes to the induction of lymphatic invasion within primary sites, and thus to the further development of regional LN metastasis in EMPD.

We also found that the CXCR4-SDF-1 axis might promote lymphatic invasion by Paget cells in primary tumors, as well as the induction and maintenance of premetastatic lymphovascular niches in the regional LNs of EMPD patients. Invasive Paget cells expressed CXCR4, whereas LECs associated with tumors expressed high levels of SDF-1 and LECs of lymphatic vessels in normal skin did not. Our previous lineage-specific gene profile revealed that LECs can potentially produce SDF-1 as compared with blood vascular endothelial cells.⁴⁰ The present study confirmed that cultured LECs secrete increased levels of SDF-1 as well as CCL21, a chemokine that is constitutively produced by the lymphatic endothelium.⁵¹ Therefore, the CXCR4-SDF-1 axis might play a pivotal role in promoting the chemoattraction of tumor-associated SDF-1-secreting LECs toward CXCR4-positive Paget cells and their subsequent lymphatic invasion.

These results are in agreement with the recent discovery that lymphatic invasion by cutaneous malignant melanoma cells promotes sentinel LN metastasis and reduces patient survival.⁵²⁻⁵⁴

Our results also suggest that lymphatic invasion within primary tumors requires the functional activation of both tumor cells and LECs. Indeed, neuropilin-2 expression was induced by tumor-associated LECs in an experimental mouse model,⁵⁵ and neuropilin-2 was identified as a therapeutic target for the prevention of LN metastasis. Our present study confirmed that neuropilin-2 is induced in subpopulation of tumor-associated LECs within the primary site in EMPD. Furthermore, a novel gene profile has recently provided a specific gene expression pattern of tumor-associated LECs induced by VEGF-C in a mouse syngeneic tumor model.⁵⁶ Moreover, we and others^{7,40} have generated vascular lineage-specific gene profiles of cultured human LECs that express high levels of SDF-1 transcripts, as compared with mRNA levels in blood vascular endothelial cells. Therefore, functional analyses of tumor-associated LECs might reveal additional targets for the prevention of lymphatic cancer metastasis.

We found that the subcapsular sinuses of regional LNs serve as a major source of SDF-1, which is probably required for the formation of a premetastatic niche since invasive Paget cells up-regulate CXCR4 expression that promotes efficient migration toward lymphatic vessels and metastasis to LNs. Whereas SDF-1 production by LNs has been identified in isolated human LN-derived mesenchymal cells,^{25,57} the present findings reveal that both sinusoidal lymphatic endothelium and LN-resident macrophages represent a potent source of SDF-1. Furthermore, parenchymal invasion by tumor cells may begin with a specific contact to sinusoidal LECs in LNs. Therefore, CXCR4-positive Paget cells and SDF-1-expressing sinusoidal LECs likely promote the formation of tumor metastasis in regional LNs, although sinusoidal LECs may be fewer in number as compared with resident macrophages. Moreover, we found significant induction of new lymphatic vessel growth within regional LNs before tumor arrival in EMPD. These novel findings within LNs indicate that metastatic foci modulate structural and functional changes that encourage the formation of lymphovascular niches for the preferential initiation and progression of LN metastasis in patients with EMPD.

Stephan Paget proposed the "seed-and-soil" hypothesis over a century ago, indicating that inherent organ-specific characteristics are responsible for the preferential metastasis of distinct tumors to organs.⁵⁸ The present study found that CXCR4-positive Paget cells ("seed") can actively induce a SDF-1-rich tumor microenvironment, as well as lymphatic vessel growth in primary tumors and in draining LNs ("soil") to promote their metastatic spread. The molecular mechanisms that promote interactions between metastatic tumor cells and activated, tumor-associated lymphatic endothelium in primary tumors and draining LNs should be investigated in more detail for the prevention and treatment of human cancers.

Acknowledgments

We thank Yukikazu Ukon, Teruko Tsuda, Mika Ikeda, Eriko Nishihara, Saori Watanabe, and Masachika Shudou for their expert technical assistance.

References

- Van Trappen PO, Pepper MS: Lymphatic dissemination of tumour cells and the formation of micrometastases. *Lancet Oncol* 2002, 3:44–52
- Alitalo K, Tammela T, Petrova TV: Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 2005, 438:946–953
- Oliver G, Detmar M: The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of lymphatic vascular system. *Genes Dev* 2002, 16:773–783
- Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Meraner P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D: Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 1997, 151:1141–1152
- Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG: LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999, 144:789–801
- Wigle JT, Oliver G: Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 1999, 98:769–778
- Petrova TV, Makinen T, Makela TP, Saarela J, Virtanen I, Ferrell RE, Finegold DN, Kerjaschki D, Yla-Herttuala S, Alitalo K: Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. *EMBO J* 2002, 21:4593–4599
- Hong Y-K, Harvey N, Noh Y-H, Schacht V, Hirakawa S, Detmar M, Oliver G: Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 2002, 225:351–357
- Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K: A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996, 15:1751
- Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Makinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA: Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4) *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:548–553
- Petrova TV, Bono P, Holnthoner W, Chesnes J, Pytowski B, Sihto H, Laakkonen P, Heikkila P, Joensuu H, Alitalo K: VEGFR-3 expression is restricted to blood and lymphatic vessels in solid tumors. *Cancer Cell* 2008, 13:554–556
- Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, Lawlits JA, Benjamin L, Tan X, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002, 196:1497–1506
- Hong YK, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Hirakawa S, Kunstfeld R, Brown LF, Bohlen P, Senger DR, Detmar M: VEGF-A promotes tissue repair-associated lymphatic vessel formation via VEGFR-2 and the $\alpha_1\beta_1$ and $\alpha_2\beta_1$ integrins. *FASEB J* 2004, 18:1111–1113
- Kunstfeld R, Hirakawa S, Hong YK, Schacht V, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Lin C, Fiebiger E, Wei X, Wu Y, Hicklin D, Bohlen P, Detmar M: VEGF-A plays a key role in the induction of chronic inflammation and the associated lymphangiogenic response. *Blood* 2004, 104:1048–1057
- Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, Compagni A, Baetens D, Prevo R, Banerji S, Huarte J, Montesano R, Jackson DG, Orci L, Alitalo K, Christofori G, Pepper MS: Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001, 20:672–682
- Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M: Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001, 7:192–198
- Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, Jackson DG, Nishikawa S, Kubo H, Achen MG: VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001, 7:186–191
- Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, Kajiji K, Brown LF, Detmar M: VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005, 201:1089–1099
- He Y, Kozaki K, Karpanen T, Koshikawa K, Yla-Herttuala S, Takahashi T, Alitalo K: Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:819–825
- Hirakawa S, Brown LF, Kodama S, Paavonen K, Alitalo K, Detmar M: VEGF-C-induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007, 109:1010–1017
- Hirakawa S: From tumor lymphangiogenesis to lymphovascular niche. *Cancer Sci* 2009, 100(6):983–989.
- Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T: Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006, 25:977–988
- Chiang AC, Massague J: Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 2008, 359:2814–2823
- Kopp HG, Avezilla ST, Hooper AT, Rafii S: The bone marrow vascular niche: home of HSC differentiation and mobilization. *Physiology* 2005, 20:349–356
- Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verastegui E, Zlotnik A: Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001, 410:50–56
- Burger JA, Kipps TJ: CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood* 2006, 107:1761–1767
- Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, Oh EY, Gaber MW, Finklestein D, Allen M, Frank A, Bayazitov IT, Zakharenko SS, Gajjar A, Davidoff A, Gilbertson RJ: A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007, 11:69–82
- Rinderknecht M, Detmar M: Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol* 2008, 216:347–354
- Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, Jahnke K, Hauschild A, Hirakawa S, Mihm MC, Detmar M: Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol* 2005, 18:1232–1242
- Dadras SS, Paul T, Bertocini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG, Ellwanger U, Garbe C, Mihm MC, Detmar M: Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol* 2003, 162:1951–1960
- Cooper SM WF: Anogenital (Non-venereal) disease. Edited by Bologna JL JJ, Rapini RP. Edinburgh, MOSBY Elsevier, 2008, pp. 1059–1073
- MacKie RM CE: Tumours of the skin appendages. Edited by Burns TBS, Cox N, Griffiths C. Malden, Blackwell Publishing, 2004, pp. 37.31–37.34
- Thiery JP: Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:442–454
- Kang Y, Massague J: Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 2004, 118:277–279
- Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW: The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006, 172:973–981
- Klymkowsky MW, Savagner P: Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe. *Am J Pathol* 2009, 174:1588–1593
- Gupta GP, Massague J: Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006, 127:679–695
- Moustakas A, Heldin CH: Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci* 2007, 98:1512–1520
- The Japanese Skin Cancer Society: Extramammary Paget's disease. General rules for clinical and pathological studies on malignant neoplasms of the skin. Edited by Saida T. Tokyo, Kanehara & Co. Ltd., 2002, pp. 58–71
- Hirakawa S, Hong YK, Harvey N, Schacht V, Matsuda K, Libermann T, Detmar M: Identification of vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling of isolated blood vascular and lymphatic endothelial cells. *Am J Pathol* 2003, 162:575–586
- Yokoyama K, Kamata N, Fujimoto R, Tsutsumi S, Tomonari M, Taki M, Hosokawa H, Nagayama M: Increased invasion and matrix metalloproteinase-2 expression by Snail-induced mesenchymal transition in squamous cell carcinomas. *Int J Oncol* 2003, 22:891–898
- Schacht V, Dadras SS, Johnson LA, Jackson DG, Hong YK, Detmar

- M: Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. *Am J Pathol* 2005, 166:913-921
43. Kato Y, Kaneko MK, Kuno A, Uchiyama N, Amano K, Chiba Y, Hasegawa Y, Hirabayashi J, Narimatsu H, Mishima K, Osawa M: Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation using a novel anti-podoplanin antibody reacting with its platelet-aggregation-stimulating domain. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 349:1301-1307
44. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A: Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol* 2007, 170:774-786
45. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, MacDonald DD, Jin DK, Shido K, Kerns SA, Zhu Z, Hicklin D, Wu Y, Port JL, Altorki N, Port ER, Ruggero D, Shmelkov SV, Jensen KK, Rafii S, Lyden D: VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005, 438:820-827
46. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H, Shipley JM, Senior RM, Shibuya M: MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell* 2002, 2:289-300
47. Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, Kriehuber E, Nagy K, Alitalo K, Kerjaschki D: Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2002, 161:947-956
48. Kajiya K, Hirakawa S, Detmar M: Vascular endothelial growth factor-A mediates ultraviolet B-induced impairment of lymphatic vessel function. *Am J Pathol* 2006, 169:1496-1503
49. Giard DJ, Aaronson SA, Todaro GJ, Arnstein P, Kersey JH, Dosik H, Parks WP: In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1973, 51:1417-1423
50. Taki M, Higashikawa K, Yoneda S, Ono S, Shigeishi H, Nagayama M, Kamata N: Up-regulation of stromal cell-derived factor-1 α and its receptor CXCR4 expression accompanied with epithelial-mesenchymal transition in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008, 19:993-998
51. Kriehuber E, Breiteneder GS, Groeger M, Soleiman A, Schoppmann SF, Stingl G, Kerjaschki D, Maurer D: Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cells reveal stable and functionally specialized cell lineages. *J Exp Med* 2001, 194:797-808
52. Niakosari F, Kahn HJ, McCready D, Ghazarian D, Rotstein LE, Marks A, Kiss A, From L: Lymphatic invasion identified by monoclonal antibody D2-40, younger age, and ulceration: predictors of sentinel lymph node involvement in primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2008, 144:462-467
53. Xu X, Gimotty PA, Guerry D, Karakousis G, Van Belle P, Liang H, Montone K, Pasha T, Ming ME, Acs G, Feldman M, Barth S, Hammond R, Elenitsas R, Zhang PJ, Elder DE: Lymphatic invasion revealed by multispectral imaging is common in primary melanomas and associates with prognosis. *Hum Pathol* 2008, 39:901-909
54. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadras SS: Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol* 2009, 36:772-780
55. Caunt M, Mak J, Liang WC, Stawicki S, Pan Q, Tong RK, Kowalski J, Ho C, Reslan HB, Ross J, Berry L, Kasman I, Zlot C, Cheng Z, Le Couter J, Filvaroff EH, Plowman G, Peale F, French D, Carano R, Koch AW, Wu Y, Watts RJ, Tessier-Lavigne M, Bagri A: Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis. *Cancer Cell* 2008, 13:331-342
56. Clasper S, Royston D, Baban D, Cao Y, Ewers S, Butz S, Vestweber D, Jackson DG: A novel gene expression profile in lymphatics associated with tumor growth and nodal metastasis. *Cancer Res* 2008, 68:7293-7303
57. Arai J, Yasukawa M, Yakushijin Y, Miyazaki T, Fujita S: Stromal cells in lymph nodes attract B-lymphoma cells via production of stromal cell-derived factor-1. *Eur J Haematol* 2000, 64:323-332
58. Paget S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889, 133:571-573

Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針

—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

関する調査研究班による治療指針 2009 の解説—

相原 道子 ¹⁾	狩野 葉子 ²⁾	飯島 正文 ³⁾	池澤 善郎 ¹⁾
塩原 哲夫 ²⁾	森田 栄伸 ⁴⁾	木下 茂 ⁵⁾	相原 雄幸 ⁶⁾
白方 裕司 ⁷⁾	藤山 幹子 ⁷⁾	北見 周 ³⁾	渡辺 秀晃 ³⁾
外園 千恵 ⁵⁾	梶島 健治 ⁸⁾	小豆澤宏明 ⁹⁾	浅田 秀夫 ¹⁰⁾
橋本 公二 ⁷⁾			

要 旨

厚生労働科学研究補助金 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班において、“SJS および TEN の治療指針 2007” が作成され、若干の修正が加えられて 2009 年版となった。その特徴としては、これまでわが国で施設毎に異なっていた副腎皮質ステロイド薬の投与方法について、一定の見解を示したことがあげられる。本治療指針ではステロイド薬を第一選択とし、重症例では発症早期にパルス療法を含む高用量で開始することを推奨している。さらに、ステロイド薬の効果がみられないにもかかわらず漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避け、増量または免疫グロブリン製剤大量静注療法 (IVIG 療法) や血漿交換療法などの併用を考慮することを勧めている。それらの内容につき解説した。

はじめに

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN) は、皮膚粘膜の壊死性障害による紅斑や水疱・びらん、粘膜疹をきたす重篤な疾患である。SJS の一部は *Mycoplasma pneumoniae* などの感染症によっても発症するものの、SJS と TEN の多くは薬物に対するアレルギー反応により生じることが知られている。さらに TEN の多くは SJS で発症し、その後急速に TEN に進展することから、近年では SJS と TEN は同一範疇の疾患であって、その違いは皮膚障害の重症度の違いとする考えが主流となってきている^{1) 2)}。これらはしばしば経過中に臓器障害や血管内凝固症候群 (DIC)、敗血症などを併発して、特に TEN ではいまだに高い死亡率が国内外から報告されている^{3) 4)}。さらに、粘膜症状の著しい症例では視力障害などの後遺症を残すことがあり、社会的な問題として取り上げられている。

このように SJS および TEN は重篤な疾患であるにもかかわらず、現在までその治療法として世界的に確立されたものはみられない。副腎皮質ステロイド薬 (以下ステロイド薬) の有用性については、その抗炎症・免疫抑制作用による効果と感染症の誘発などの副作用の両面から多くの議論がなされてきたが、未だ世界的にその解決をみたとは言い難い^{5) 6)}。しかし、これらの報告例の検証から、その評価の違いは初期投与量や投与時期 (発症後のどの時期に投与を開始したか)、減量や中止のタイミングといった投与方法の違いが大きく影響していると考えられる^{7) 8)}。わが国では副作用は認めながらもステロイド薬の有効性を重視する方向にあ

¹⁾横浜市立大学医学部皮膚科学

²⁾杏林大学医学部皮膚科学

³⁾昭和大学医学部皮膚科学

⁴⁾鳥根大学医学部皮膚科学

⁵⁾京都府立医科大学視覚機能再生外科学

⁶⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科

⁷⁾愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

⁸⁾京都大学大学院医学系研究科

⁹⁾大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学

¹⁰⁾奈良県立医科大学皮膚科学

平成 21 年 5 月 8 日受付, 平成 21 年 7 月 16 日掲載決定

別刷請求先: (〒236-0004)横浜市金沢区福浦 3—9

横浜市立大学付属病院皮膚科 相原 道子

表1 Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005(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班)

<p>(1) 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、表皮剝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>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>①皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること。 ②しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること。 ③発熱。</p> <p>副所見</p> <p>④皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。 ⑤角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。 ⑥病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。</p> <p>但し、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 項目を全て満たす場合 SJS と診断する。</p>
--

表2 中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis : TEN) 診断基準 2005 (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班)

<p>(1) 概念 広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剝離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は医薬品である。</p> <p>(2) 主要所見 (必須)</p> <p>①体表面積の 10% を越える水疱、表皮剝離、びらんなどの表皮の壊死性障害。 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>(3) 副所見</p> <p>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。眼症状は眼表面上皮と偽膜のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異性結膜炎。 ⑥病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。</p> <p>主要 3 項目のすべてを満たすものを TEN とする。</p> <p>○サブタイプ分類</p> <p>1 型 : SJS 進展型 (TEN with spots) *1 2 型 : びまん性紅斑進展型 (TEN without spots) *2 3 型 : 特殊型</p> <p>○参考所見</p> <p>治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする。</p>

り、近年では多くの症例でパルス療法を含む大量療法が施行され、その有効性が報告されている⁹⁾。また、免疫グロブリン製剤の大量投与^{10)~12)}や血漿交換療法による TEN の治療が国内外で行われ^{13) 14)}、一定の効果がみられることが知られている。その機序としては、前者では自然抗体による免疫調整機能や Fas/Fas リガンドの結合阻止による表皮ケラチノサイトの apoptosis の阻止¹⁰⁾が、後者では炎症性サイトカインや薬剤およびその代謝物、可溶性 FasL の除去¹⁵⁾などが推察されている。しかしながらその治療方針は施設によって異なることから、初期治療や進行時の治療の目安となる治療指針の作成が求められるようになった。そこで、治

療指針の作成に先立ち平成 17 年度に厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業の重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班により SJS および TEN の診断基準が作成された (表 1, 2)¹⁶⁾。引き続き平成 18 年度には、同研究班により SJS および TEN の治療指針案が示され¹⁶⁾、平成 19 年度にはこれが“SJS および TEN の治療指針 2007”に昇格した。“SJS および TEN の治療指針 2009”はこれに若干の修正を加えたものであり、その内容について解説を加えながら紹介する。

1. “SJS および TEN の治療指針 2009”の特徴

本治療指針は、SJS および TEN の進行を阻止し、早

表 3 SJS および TEN の治療指針 2009 (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班)

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療には、まず被疑薬の中止を行う。厳重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、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っている。症例に応じて他の治療法や併用療法を実施する。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与方法は下記の通りである。発症早期*)に開始することが望ましい。治療効果の判定には、紅斑・表皮剝離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は 0.5～1mg/kg/日、重症は 1～2mg/kg/日で開始する。

ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500mg～1,000mg/日を 3日間投与する (小児の場合、小児の標準的治療法に準ずる)。中等症の場合は、より少量 (250mg/日) の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのに再燃した場合は、数日後にもう 1クール施行するか後述するその他の療法を併用する。

パルス療法直後のステロイド投与量は十分量 (プレドニゾロン換算で 1～2mg/kg/日) を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の効果がみられないにも関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法 (免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など) も考慮する。

*早期とは、発症後 7 日前後までを目安とする。

備考：

発症後表皮剝離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

皮疹が軽度でも高度の粘膜疹 (例：眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成) がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。

2. その他の治療法

ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIG) 療法

一般に 5～20g/日、3～5 日間を 1クールとして投与する。

血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。単純血漿交換法 (PE) と二重膜濾過血症交換法 (DFPP) がある。

期回復をもたらすことを目的として作成されたものである。その特徴としては、ステロイド薬の全身投与を第一選択とし、これまで施設毎に異なっていたステロイド薬の投与方法について一定の見解を示したことがあげられる。そのため、記述の中心はステロイド薬による治療の詳細な解説となっており、その他の治療法である大量のヒト免疫グロブリン製剤の静注療法や血漿交換療法は簡単に触れるに留まっている (表 3)。さらに、実際の治療報告に基づき、ステロイド薬の投与時期や投与量、減量法がパターン化して示されている (図)。なお、治療法の選択の目安として、重症度の判定の参考となる SJS/TEN 重症度スコア判定 (表 4) が付記されている。

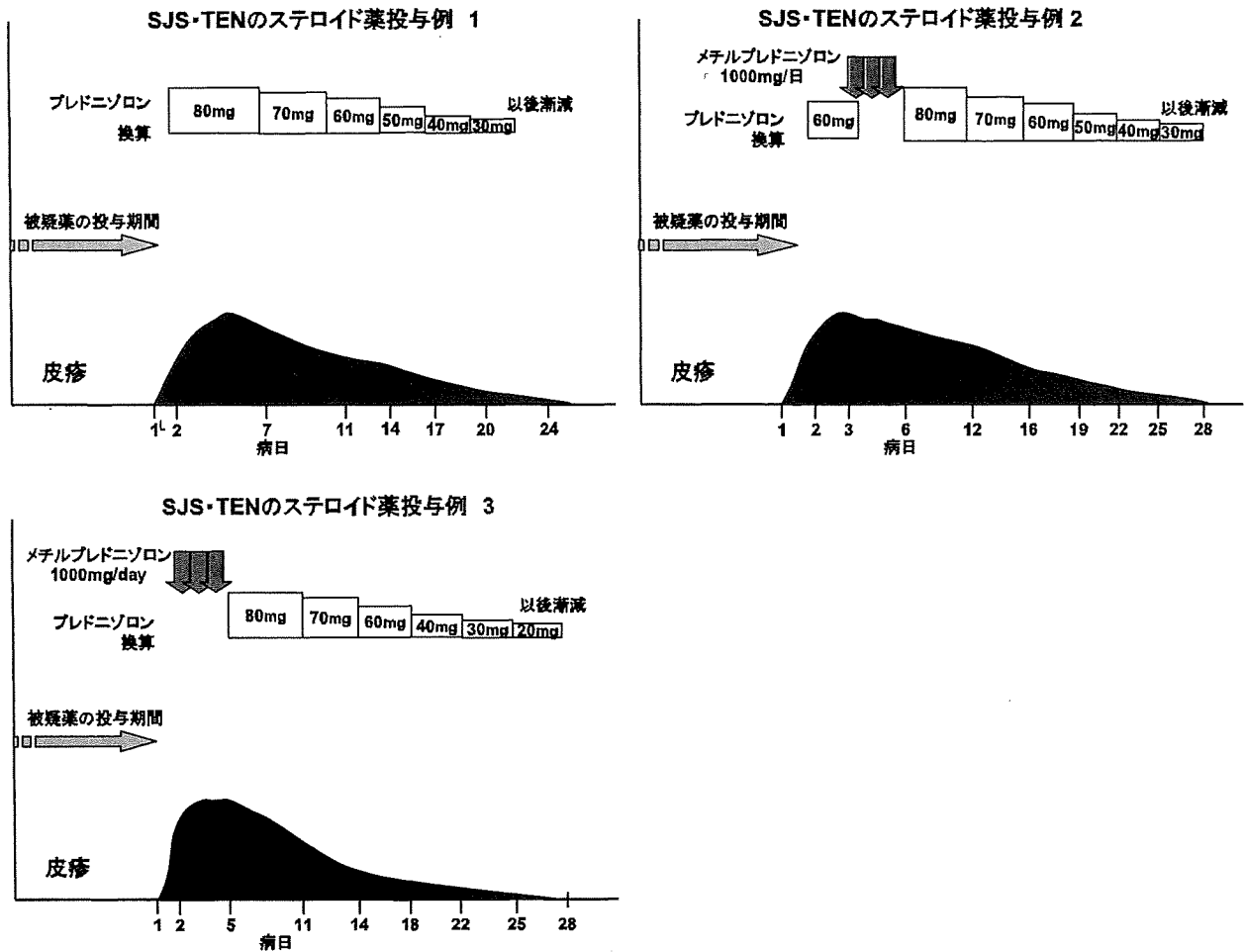
2. ステロイド薬の全身投与の施行法

被疑薬の中止、皮疹部および眼病変を含む粘膜病変

の局所処置、補液・感染防止といった保存的治療と合わせて行われるものである。

要点としては、ステロイド薬が第一選択であること、重症例では発症早期に高用量 (パルス療法を含む) で開始すること、ステロイド薬の効果が十分にみられない場合に同量のステロイド薬を漫然と投与を継続することは避け、増量または他の治療法の併用を考慮すること、十分な感染症対策を合わせて行うことがあげられる。

ステロイドの初期投与量は重症度によって異なるが、重症例ではプレドニゾロン (PSL) 換算で 1～2mg/kg/日で開始するか、パルス療法を施行する。特に、眼球・眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんなど眼症状が高度なものや、皮膚の水疱形成や剝離が急速に進行する症例、SJS/TEN に起因する呼吸障害が早期からみられるものではパルス療法が推奨される。一方、発症初



図

期の数日は微熱と軽度の紅斑および粘膜疹のみがある。その段階ではより少ない量(PSL換算0.5~1.0 mg/kg/日)で開始し、その後症状の進行をみたときには漸増することなく大量投与に切り替える方が効果的である。SJSでは皮疹が軽微であるにもかかわらず重篤な眼および口腔粘膜疹を生じる症例がある。特に、眼症状は一見軽度の充血にみえても角膜上皮欠損など重篤な障害の初期のことがあることから、早期に眼科的検査を施行することが推奨される。進行性の眼病変がみられる場合には、ステロイド薬点眼などの局所療法に加えて早期にステロイド薬の全身投与を行うことが視力障害などの後遺症を残さないためにも重要である^{17)~19)}。

治療開始後、解熱傾向とともに紅斑の拡大停止や皮膚びらん面の乾燥化、眼所見の軽快、口唇口腔粘膜の出血の停止や疼痛の軽減などがみられて改善に向かったと判断された時点で、ステロイドを適宜減量する。

高用量のステロイドを長期投与すると敗血症や肺炎などの感染症を誘発するリスクが高まるため、漫然と投与を継続することは避ける。一方、十分に炎症が治まっていない時点での急激なステロイド薬の減量は症状の再燃を招く恐れがある。これは皮膚粘膜症状の再燃や急激な眼症状の悪化をきたすばかりでなく、ときに肺障害や肝機能障害などの臓器障害の誘発や末梢血白血球の減少などをみる。治療指針案には具体的なステロイド薬投与モデルが示されているが、経過は症例によって大きく異なるため、個々の症例に合わせた投与量や減量速度の検討が必要となる。経過中に感染症や広範囲のびらんがみられる場合にはステロイド薬とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤の投与を行い、既存の感染症の悪化と敗血症や肺炎などの誘発を阻止する。特に糖尿病患者における感染症はSJS/TENの予後におけるリスクファクターの一つであり、厳重な管理が必要である。

表 4 SJS/TEN 重症度スコア判定 (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班)

1	粘膜疹		
	眼病変	上皮の偽膜形成	1
		上皮びらん	1
		結膜充血	1
	口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん	1
		口唇にのみ血痂, 出血を伴うびらん	1
		血痂, 出血を伴わないびらん	1
	陰部びらん		1
2	皮膚の水疱, びらん		
	30% 以上		3
	10 ~ 30%		2
	10% 未満		1
3	38℃以上の発熱		1
4	呼吸器障害		1
5	表皮の全層性壊死性変化		1
6	肝機能障害 (ALT > 100IU/L)		1

6点以上 重症 ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 眼球, 眼瞼結膜上皮の偽膜形成, びらんが高度なもの
- 2) SJS/TEN に起因する呼吸障害のみられるもの
- 3) びまん性紅斑進展型 TEN

6点未満 中等症

これらの治療によっても速やかにその効果がみられないときには、下記の治療法への変更や併用を、時を置かずに行うことが予後を改善する上で推奨される。

3. ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIg) 療法

重篤な感染症を有するなどステロイド薬の投与できない症例やステロイド薬を投与しても症状が進行する重症例では、IVIg が選択肢のひとつとなる。本邦では薬疹における免疫グロブリン製剤の使用は感染症合併時の通常量の投与を除き現在のところ保健適応はない。TEN の治療としてはこれまで 0.2~0.4g/kg/日投与の報告が多く、本治療指針 2009 年版では 5~20g/日の 3~5 日投与を推奨している。

4. 血症交換療法

単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) と二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) がある。PE のほうが DFPP より除去効率がよい

いことから有効性が高いとされる。IVIg 療法同様ステロイド薬が使用できない重症感染症やステロイド薬と効果が十分にみられない重症例にステロイド薬との併用または単独で施行される。2006 年 4 月から SJS と TEN で保険適応が認められている。

おわりに

本治療指針に示されている内容は、いずれも治療の開始時期、発症時の基礎疾患の種類や重症度、感染症の併発の有無などによりその効果が大きく左右される。眼科的治療については本指針には詳しく述べられていないため、引用文献などを参考にされたい。発症早期の適切な対処が SJS/TEN の予後の改善に大きく結びつくものであり、十分な観察と素早い対応が望まれる。

謝辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) の援助を受けた。

文 献

- 1) Bastuji-Garins S, Rzany B, Stern RS, et al: Clinical Classification of cases of toxic epidermal necroly-

sis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, *Arch Dermatol*, **129**: 92-96, 1993.

- 2) Roujeau JC: Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme, *J Dermatol*, **24**: 726-729, 1997.
- 3) Schneck J, Stat D, Fagot J-P, et al: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study, *J Am Acad Dermatol*, **58**: 33-40, 2008.
- 4) 南光弘子: 本邦における有害薬物反応 (ADR) と重症薬疹, 過去5年間に認定された皮膚障害の概要, 日皮会誌, **115**: 1155-1162, 2005.
- 5) Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM: Toxic epidermal necrolysis, *J Am Acad Dermatol*, **56**: 181-200, 2007.
- 6) Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature, *Ann Allergy Asthma Immunol*, **94**: 419-436, 2005.
- 7) Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al: Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases, *Allergy and Asthma Proc*, **21**: 101-105, 2000.
- 8) Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, *Acta Derm Venereol*, **87**: 144-148, 2007.
- 9) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとToxic epidermal necrolysisの治療の現状と死亡例の検討, 日皮会誌, **117**: 1315-1325, 2007.
- 10) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin, *Science*, **282**: 490-493, 1998.
- 11) Trent JT, Kirsner RS, Ramanelli P, et al: Use of SCIRTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States, *Arch Dermatol*, **140**: 890-892, 2004.
- 12) French LE, Trent JT, Kerdel FA: Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding, *Int Immunopharmacol*, **6**: 543-549, 2006.
- 13) Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis, *Ther Apher*, **6**: 225-228, 2002.
- 14) 奥山康裕, 山田裕道, 池田志孝: 中毒性表皮壊死症 (TEN) に対する血漿交換療法, 日本アフェレシス学会誌, **27**: 139-144, 2008.
- 15) Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand, *Am J Pathol*, **162**: 1515-1520, 2003.
- 16) 難治性皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑〔急性期〕を含む)の画期的治療法に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成16年度~18年度 総合研究報告書, 主任研究者: 橋本公二, 42-46.
- 17) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al: Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications, *Ophthalmol*, in press.
- 18) Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al: Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset, *Am J Ophthalmol*, in press.
- 19) 外園千恵: SJSとTENの眼合併症, 最新皮膚科学体系 2008-2009, 中山書店, 東京, 2008, 182-188.

**Guidelines for the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis 2009,
Established by the Japanese Research Committee on Severe Adverse Reaction (J-SCAR) Supported by
the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan**

Michiko Aihara¹⁾, Yoko Kano²⁾, Masahumi Iijima³⁾, Zenro Ikezawa¹⁾, Tetsuo Shiohara²⁾, Eishin Morita⁴⁾,
Shigeru Kinoshita⁵⁾, Yukoh Aihara⁶⁾, Yuji Shirakata⁷⁾, Mikiko Tohyama⁷⁾, Amane Kitami³⁾,
Hideaki Watanabe³⁾, Chie Sotozono⁵⁾, Kenji Kabashima⁸⁾, Hiroaki Azukizawa⁹⁾,
Hideo Asada¹⁰⁾, Koji Hashimoto⁷⁾

Japanese Research Committee on Severe Adverse Reaction (J-SCAR)

¹⁾Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine

²⁾Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine

³⁾Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

⁴⁾Department of Dermatology, Shimane University

⁵⁾Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University

⁶⁾Department of O, Yokohama City University Medical Center

⁷⁾Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

⁸⁾Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁹⁾Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine

¹⁰⁾Department of Dermatology, Nara Medical University

(Received May 8, 2009; accepted for publication July 16, 2009)

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe, sometimes life threatening disorders that seem to be variants of the same disease with different severities. Although the pathogenic mechanisms of these diseases remain unknown, the principal problem seems immunologic. Recently, the available published evidence indicates that immunomodulatory intervention with high-dose systemic corticosteroids, including pulse therapy, is effective in the acute phase of SJS and TEN. In spite of the severity of these diseases, there had not been widely accepted guidelines for management of these diseases. In the current guidelines, a prompt use of high-dose steroids in the early stage is emphasized. Infection control is critical to survival for the patients. When steroids are not effective enough, intravenous immunoglobulin, and/or plasma exchange, in addition to an increase of steroid dose, is recommended.

(Jpn J Dermatol 119: 2157~2163, 2009)

Key words: guideline, Stevens-Johnson syndrome, systemic steroid therapy, toxic epidermal necrolysis

総説

3. 薬剤性過敏症症候群と HHV-6 の再活性化について

藤山 幹子, 橋本 公二

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

薬剤性過敏症症候群は、発熱と多臓器障害を伴い遷延する薬疹である。抗けいれん薬、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、メキシレチン、ミノサイクリンが原因となる。その大きな特徴は、発症後 10 日から 30 日の間のある時期に、HHV-6 の再活性化を伴うことにある。HHV-6 の再活性化は、血液、血清中の HHV-6 DNA の検出と著明な IgG 抗体価の上昇で確認される。HHV-6 の再活性化に際して、発熱と肝障害を認めることが多い。薬剤性過敏症症候群は、薬剤アレルギーと HHV-6 感染症の複合した病態である。

はじめに

薬疹は主に薬剤アレルギーにより生じ、さまざまな型の発疹を示す。原因薬剤を中止することで軽快することが多いが、原因薬剤の中止のみでは軽快せず適切な治療を行わなければ致死経過をたどることもある重症型の薬疹がある。

薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS) は、そのような重症の薬剤アレルギーの一つである。原因薬剤は、抗けいれん薬が最も多く、けいれんやてんかんに対して処方されるフェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミドがその原因となる。フェニトイン、カルバマゼピンなどにより生じる重症の薬剤アレルギーは、薬剤が使用されるようになった 1950 年ころから報告されていた¹⁻³⁾。そのひとつは、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症といわれる、高熱と皮膚の熱傷様の剥離を主要症状とする薬剤アレルギーであり、もうひとつは、初期には皮膚症状は通常のありふれた薬疹のようでありながら全身に拡大して、発熱と種々の臓器障害を伴い重篤となる薬剤アレルギーであった⁴⁾。

後者の薬剤アレルギーは、個々の症例で症状に幅がある

ものの、基本的には皮疹が必発で、発熱、肝障害、血液障害、リンパ節腫脹を種々の程度で伴う^{4,5)}。血液障害は、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現が特徴とされる。重篤な肝障害のために致死経過をたどることがあり、それも重症型といわれるゆえんであるが、さらには経過が特徴的である。通常の薬疹と異なり、このタイプの薬疹では、原因薬剤を中止後も症状が増悪する。その後ピークを超えて軽快傾向を示し始めると、再び症状が悪化し(再燃)、すべての症状が沈静化するまでに数週を要する。また、消化管出血、肺炎、敗血症など種々の合併症を生じてくることもある。これらの合併症は、従来は偶発的な合併症として、あるいはステロイド薬による副作用やその免疫抑制に基づく日和見感染として見過ごされていたものであり、注意して経過を見るとその頻度は高い。

抗けいれん薬によるこれらの薬疹は、1990 年代より anticonvulsant hypersensitivity syndrome といわれてきた^{6,7)}。また、興味深いことに同様の薬剤アレルギーは、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、メキシレチン、ミノサイクリンでも認められ(表 1)、それぞれ、allopurinol hypersensitivity⁸⁾、サラゾスルファピリジンによる伝染性単核球症様薬疹^{9,10)}などの病名で報告されていた。原因薬剤を問わず臨床経過が共通するため、フランスの薬疹を専門とするグループより、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)¹¹⁾ という新しい病名が提唱されたが、あまりに症状の重症度に幅があるため、Stevens-Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症のような独立した一つの疾患概念とすることには疑問をとらえる向きもあった。

連絡先

〒791-0295

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学

TEL : 089-960-5350

FAX : 089-960-5352

E-mail: tohm@m.ehime-u.ac.jp

表1 薬剤性過敏症候群の原因薬剤

	商品名	適応症
抗けいれん薬		てんかん、けいれん
カルバマゼピン	テグレトールなど	上記に加え、躁病、統合失調症、三叉神経痛
フェニトイン	アレビアチンなど	
フェノバルビタール	フェノバルなど	
ゾニサミド	エクセگران	
アロプリノール	ザイロリックなど	高尿酸血症、痛風
サラゾスルファピリジン	サラゾピリン、 アザルフィジン EN など	潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ
ジアフェニルスルフォン	レクチゾール	ハンセン病、好中球性皮膚疾患、天疱瘡など
塩酸メキシレチン	メキシチールなど	不整脈、糖尿病性神経障害にともなう痛みやしびれ
塩酸ミノサイクリン	ミノマイシンなど	種々の細菌感染症

薬剤性過敏症候群の概念の確立

薬剤性過敏症候群がひとつの疾患概念として確立されたのは、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の再活性化を伴うことが明らかになったことによる。DRESSが提唱されたのと同じ頃、我々および杏林大学皮膚科の塩原らのグループは、それぞれサラゾスルファピリジン、アロプリノールによる前述の薬剤アレルギーの患者において、HHV-6が関与していることを見いだした^{12,13)}。われわれの経験した症例では、発症後13日目の血液からHHV-6が分離され、その後抗HHV-6 IgG抗体価が上昇した。

これをきっかけとし、我々は、HHV-6とこれらの薬剤アレルギーとの関係について検討を行った¹⁴⁾。従来hypersensitivity syndromeと呼ばれてきた薬剤アレルギーに明確な診断基準はなく、発熱、皮疹、臓器障害があれば診断されていた。そこで、皮疹の他に発熱あるいは少なくとも一つの臓器障害を伴っている薬剤アレルギーの症例の血清を集め、HHV-6 IgG抗体価の測定を行った。原因薬剤は、薬剤性過敏症候群の原因薬剤に限った。その結果、これの薬剤アレルギーの中には、発症後数週遅れて顕著なHHV-6 IgG抗体価の上昇を来す一群があることが明らかとなった(図1)。抗体価は、発症後10日から30日の間に上昇しており、発症時の再活性化ではなく、発症後しばらくしてからの再活性化と考えられた。またHHV-6の抗体価の上昇を認めた群では、抗体価の上昇を伴わなかった群と比較して、発熱の期間が長く、白血球増多や異型リンパ球の出現といった血液障害が顕著であり、肝障害を伴うのみならず、症状の再燃を認め、経過が遷延する傾向にあった。次に、血清中のHHV-6 DNAの検討を行ったところ、HHV-6 IgG抗体価の上昇した62例中の18例で血清中にHHV-6 DNAが検出され、この全ての症例でHHV-6 DNAの検出と同じとき

に発熱と肝障害の再燃がみられることがわかった(表2)。以上の結果から、これまで説明のつかなかった症状の「再燃」がHHV-6の再活性化により生じていることが明らかとなった。こうして、薬剤アレルギーとウイルス感染の複合した病態が存在することが認識されるようになった。

2000年ころより、主に皮膚科領域で、HHV-6の再活性化を伴うhypersensitivity syndromeの症例が多数報告され、重症薬疹の一型として広く認められるようになったことから、厚生労働省の重症薬疹の研究班により、HHV-6の再活性化を認める、限られた薬剤による薬剤アレルギーをdrug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)と呼称することが提案され、診断基準が作成された(表3)¹⁵⁾。

薬剤性過敏症候群の典型的経過

薬剤性過敏症候群では、原因薬剤を2週から6週間内服した後に発症する(図2)。臨床上よく経験する抗生物質による薬疹が、投与開始後5日から14日目までに出現することと比較すると、この内服期間の長さは特異である。

症状の始まりは、発熱あるいは発疹である。同時のこともあるが、どちらかが先行することも多い。発疹は、麻疹や風疹でみられるような比較的小さい紅斑が多発して出現し、次第にくっつきあって広い範囲の紅斑となっていく。顔面にも紅斑や浮腫を認める。

次第にリンパ節腫脹も出現してくる。頸部に触知される症例がほとんどであるが、全身の表在リンパ節が腫脹することもある。

血液検査を行うと、肝機能障害が認められる。ただし、アロプリノールが原因の場合には、肝機能障害を欠き、腎障害のみを認めることがある。

皮疹、血液障害や肝障害は、発症後1週から2週目ころにかけて時期は異にするがそれぞれピークを迎え、その後

表 2 血清中 HHV-6 DNA の検出とそのときに認められた臨床症までの再燃

No.	Age/ sex	Causative drug	Days after onset	HHV-6 DNA Copy number (copies/ml)	HHV-6 IgG titer	Flaring of symptoms
1	44/M	Carbamazepine	12	0	80	
			13	3300	80	
			16	2400000	80	Fever (day 16-18)
			17	1600000	80	
			18	4300	320	Hepatitis (day 18, ALT 404)
19	0	10240				
2	22/M	Phenobarbital Zonisamide	15	0	20	
			22	310000	20	Hepatitis (day 24, ALT 1200)
			29	0	5120	
3	66/M	Mexiletin	20	0	<20	
			24	1200	<20	Hepatitis (day 27, ALT 505)
			27	73000	20	
			32	0	640	
4	72/M	phenytoin	12	6700	40	
			14	2800	40	Fever (day 14-17)
			15	57000	80	
			18	0	10240	
5	55/F	Carbamazepine	12	60000	20	
			14	51000	80	Hepatitis (day 15, ALT 519)
			18	0	640	
6	88/F	Carbamazepine	14	16000	80	Fever (day 13-18)
			16	40000	80	
			20	270	10240	
			23	0	10240	
7	59/F	Carbamazepine	13	0	40	
			15	1100	40	Fever (day 15-19), skin rash
			16	14000	40	
			20	980	1280	Hepatitis (day 20, ALT 210)
			23	0	1280	
8	45/M	Allopurinol	9	0	80	
			11	5100	80	
			12	12000	80	Hepatitis (day 12, ALT 365)
			17	0	10240	
9	47/F	Phenytoin	23	0	40	
			24	3400	40	
			25	7800	40	
			26	1000	40	
			28	0	640	Hepatitis (day 28, ALT 97)
10	55/M	Phenytoin	13	0	80	
			19	6600	80	Fever (day 18-21)
			23	0	1280	Hepatitis (day 22, ALT 280), skin rash
11	28/M	Salazosulfapyridine	4	0	160	
			11	6200	160	Hepatitis (day 13, ALT 250)
			21	0	1280	
12	52/F	Allopurinol	19	0	20	
			25	6000	20	Fever (day 22-27)
			32	0	2560	
13	49/F	Carbamazepine	14	6000	20	Fever (day 14)
			28	0	1280	
14	39/F	Allopurinol	22	0	<20	
			24	200	40	
			27	2900	40	Fever (day 25)
			34	0	1280	Hepatitis (day 31, ALT 666)
15	40/F	Mexiletin	11	0	80	
			14	750	80	Fever (day 14-16)
			19	0	1280	Hepatitis (day 17, ALT 143)
16	30/M	Carbamazepine	17	0	<20	
			21	310	20	
			24	0	1280	Hepatitis (day 26, ALT 729)
17	78/M	Allopurinol	9	0	160	
			13	300	160	Fever (day 11-14),
			18	0	1280	Hepatitis (day 16, ALT 850)
18	51/F	Carbamazepine	11	0	160	
			23	120	5120	Hepatitis (day 23, ALT 200)
			26	0	20480	

(文献 14 より引用)

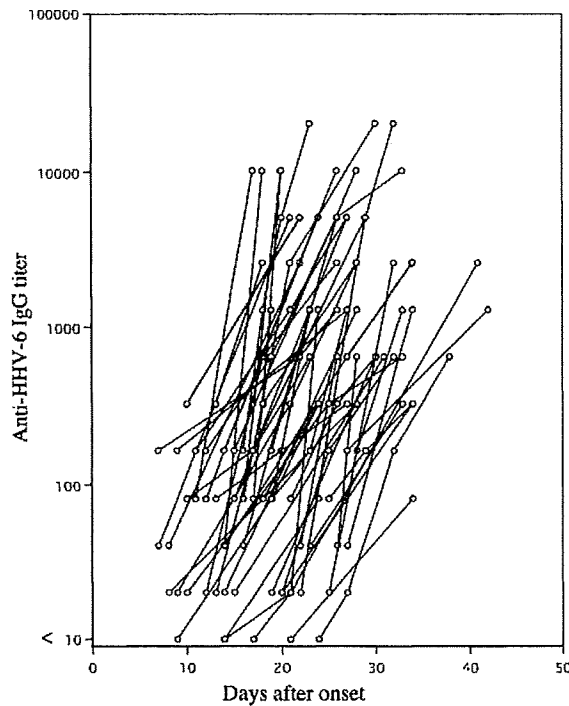


図1 HHV-6 IgG 抗体価の上昇

38例の薬疹患者でHHV-6 IgG抗体価の4倍以上の上昇を認めた。図は、抗体価の変動した部分のみを表している。抗体価の上昇は、発症後10日目以降に始まり、30日目までに上昇した。(文献14より引用)

表3 薬剤性過敏症候群の診断基準

主要所見

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a,b,cのうち一つ以上
 - a. 白血球増多(11000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多(1500/mm³以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS：1~7全て

非典型DIHS：1~5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

HHV-6の再活性化による再燃が生じる。主に発熱と肝障害の再燃として認められるが、再活性化したウイルスの量と、おそらくは個々の免疫反応の違いにより、程度は様々である。HHV-6のウイルス血症が数日で終息すると同時に、発熱や肝障害の再燃も数日で軽快することが多い。

HHV-6の再活性化による臨床症状の再燃のあとは、比較的速やかに軽快する症例が多いようである。しかし、引き続いてサイトメガロウイルスの再活性化等が関与すると思われる発熱や皮疹の再燃を認めることもある。これが、薬剤性過敏症候群の典型的経過である。

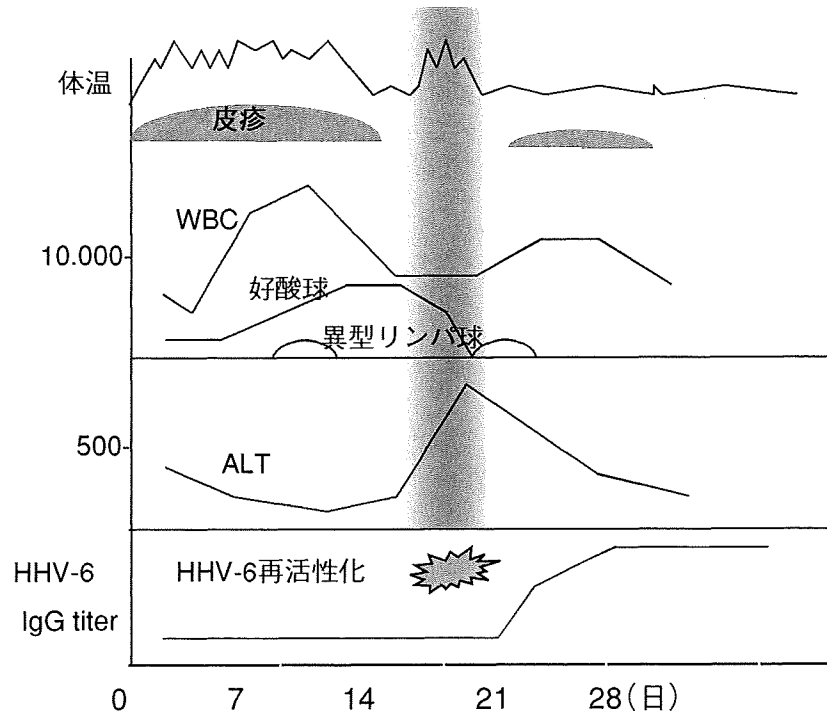


図2 薬剤性過敏症候群の典型的経過

原因薬剤を2週から6週間内服後に、発熱と発疹で発症する。薬剤を中止しても症状は増悪し、リンパ節腫脹や白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球が認められるようになる。肝障害も伴う。症状がピークを越えて軽快傾向となるころに、HHV-6の再活性化を生じ、発熱や肝障害の再燃を認める。HHV-6のIgG抗体価がその後急激に上昇する。

薬剤性過敏症候群における HHV-6再活性化の関与した病態

薬剤性過敏症候群でHHV-6の再活性化の認められる期間は比較的短く、血清中にHHV-6 DNAが検出されるのは通常数日である。そのときに、発熱や肝障害の再燃を生じるのは、前述のとおりである。HHV-6 IgG抗体価の上昇とともに、急速に血清中のHHV-6 DNAは消失し、十分にウイルス排除の免疫が働いていると考えられる。HHV-6の再活性化において認められる肝障害の再燃も、この免疫学的機序に基づく可能性がある。ウイルスの増殖が少ないときには、抗体価の上昇は認められるが、適切な時期の血清を検査してもHHV-6 DNAが検出されず、症状の再燃はほとんど認められない。

HHV-6の再活性化によって生じる発熱と肝障害の再燃は、特別な治療を要さずに軽快するが、HHV-6の再活性化の時期に一致して重篤な合併症が生じることもある。主に二つが知られており、中枢神経障害と劇症1型糖尿病である。中枢神経障害、特に脳炎では、初発症状は、けいれん、意識障害見当識障害、短期記憶障害とされ、髄液中にHHV-

6DNAが証明されることにより診断される。HHV-6により移植後に生じる脳炎と比較すると発症頻度は高くはないと思われるが、死亡例も報告されている。MRIでは、海馬、側頭葉、辺縁系の異常所見を認める^{16,17)}。しかし、HHV-6のウイルス血症と同時ではなく遅れて中枢神経障害を生じた症例もあり¹⁸⁾、この障害がウイルスの増殖に基づくものか、免疫学的機序に基づくものか、今後検討が必要である。

また、劇症1型糖尿病の報告は、年々増加の傾向にある¹⁹⁻²¹⁾。劇症1型糖尿病は、膵臓のインスリンを産生するβ細胞が急激に破壊され、突然の高血糖を来す病態である。ウイルス感染に関連して発症する一群が存在することが知られており、このような症例では、抗glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体や抗インスリン自己抗体(IAA)などの自己抗体が検出されない²²⁾。最近、狩野が薬剤性過敏症候群に合併して1型糖尿病を発症した13症例の報告を解析しているが²³⁾、自己抗体を認めたのは2例のみであった。13例のすべてがHHV-6の再活性化に一致して発症しているわけではないが、HHV-6の再活性化と同時に発症が認められる症例があることも確かであり、今後さらなる検討が望まれる。また、移植後のHHV-6の再活性化に関連した劇症1

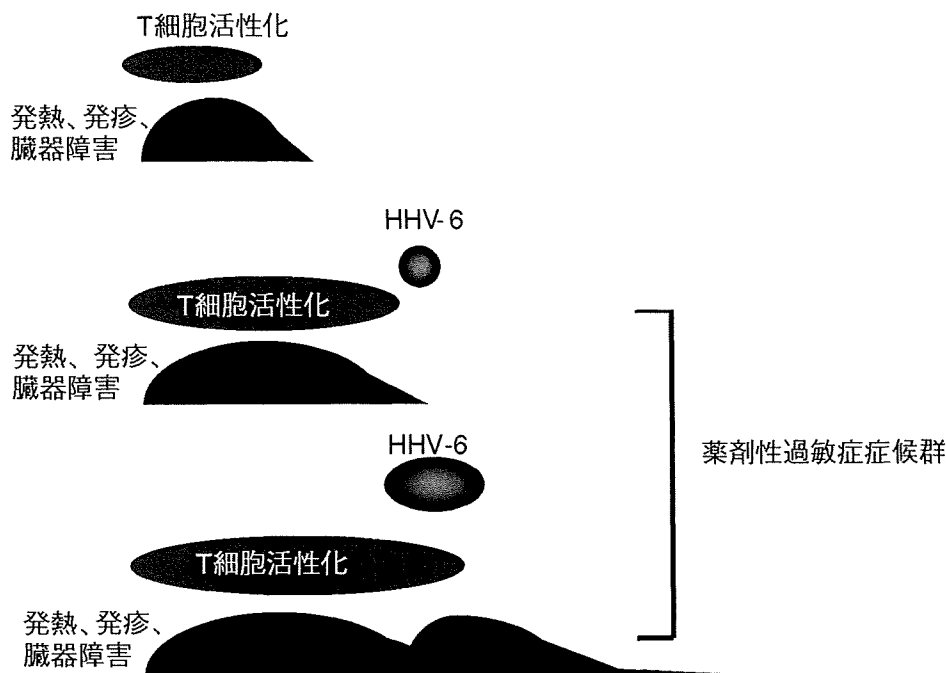


図3 T細胞の活性化とHHV-6の再活性化

同じ薬剤が原因となり生じた薬剤アレルギーでも、薬剤の中止によりすみやかに軽快する場合には、HHV-6の再活性化を認めない。発症後しばらくたってからHHV-6の増殖が始まったときに、T細胞の活性化が持続していると、HHV-6の増殖は増強される。増殖の程度が強いと血清中にHHV-6 DNAが検出され、症状の再燃が生じる。

型糖尿病は調べた限りでは報告がなく、ウイルスに対する免疫反応の違いがこの疾患の発症に起因する可能性がある。

薬剤性過敏症候群におけるHHV-6の再活性化の機序

薬剤性過敏症候群におけるHHV-6の再活性化の機序はまだよくわかっていない。興味深いのは、HHV-6の再活性化を生じるには、診断基準にあるすべての症状がそろわなければならないということである。発疹を欠く薬剤性過敏症候群は今のところ存在せず、また発熱と発疹はみられても、その他が肝機能障害のみ、あるいは血液障害のみ場合には、HHV-6の再活性化を生じる確立は非常に低くなる。これらすべてが揃った臨床像は、麻疹や Dengue 熱とも類似しているが、これらの疾患でも発症の数週後にHHV-6の再活性化が確認されることが報告されている^{24, 25)}のは、非常に興味深い。免疫抑制以外の、ある種の免疫反応が、HHV-6の再活性化に必要なことが示唆される。

また、薬剤性過敏症候群におけるHHV-6の再活性化は、移植後に認められるHHV-6の再活性化と比較されることが多い。Kitamuraらは、末梢血幹細胞移植か臍帯血幹細胞移植を受けた15人の末梢血において、HHV-6 DNAの定量を経時的に行っている²⁶⁾。15例中10例でGVHDと

考えられる皮疹を生じており、うち8例で皮疹と同時期にHHV-6 DNAの増加を検出しているが、皮疹の生じなかった5例においてはHHV-6 DNAの増加が確認できたのは1例のみであった。幹細胞移植後のHHV-6の再活性化と臨床症状を検討した報告は多数あり、de Pagterらの2008年のレビューによると、18の報告のうち6つにおいてGVHDとHHV-6の再活性化との関連が示唆されている²⁷⁾。皮疹の出現時期でみると、薬剤性過敏症候群では発症時から皮疹を認めるのに対し、移植後ではHHV-6の再活性化とともに皮疹が出現し、皮疹とHHV-6の関与についてははっきりしない。しかし、免疫状態に目を転じると、移植後のHHV-6の再活性化は、免疫再構築のTリンパ球の増殖をベースとして生じている可能性があり²⁷⁾。薬剤性過敏症候群では、薬剤によって活性化されたT細胞の存在がHHV-6の増殖に関与している可能性がある。薬剤性過敏症候群と、移植後の免疫状態は類似しているのかもしれない。

薬剤アレルギーにおいて、薬剤に対するT細胞の活性化が強く長い状態が続いたときにHHV-6の増殖が生じると考えれば、図3のように病態を捉えることが可能である。しかし薬剤性過敏症候群において、HHV-6の増殖が発症後数週たってから生じる理由を説明することはできない。

最近、塩原らのグループは、薬剤性過敏症候群の急性期に制御性T細胞が増殖することを見だし、制御性T細胞により抗ウイルス免疫が抑制されることがHHV-6の再活性化を誘導するのではないかと考察している²⁸⁾。

HHV-6 以外のウイルスの関与

薬剤性過敏症候群では、HHV-6以外のヘルペスウイルスの再活性化も認められる^{29,30)}。HHV-7、EBウイルス、サイトメガロウイルスについて、DNAレベルあるいは抗体価の上昇によって再活性化が確認されるが、臨床症状を伴うのは、主にサイトメガロウイルスである。HHV-6に続いて再活性化を生じ、サイトメガロウイルス感染症としての皮膚潰瘍、消化管障害、肺炎を生じることがある。サイトメガロウイルスの関与が疑われる心筋炎の報告もあり³¹⁾、予後を左右する重要な因子となっている。また、サイトメガロウイルスの再活性化が感染症とはなっていないまでも、皮疹の再燃が生じることがしばしば経験される。病態によっては、抗ウイルス薬による治療を必要とするが、サイトメガロウイルスの関与に気づかれないことも多く、現時点では薬剤性過敏症候群の治療における盲点となっている。今後は、このウイルスについても検討を進めていく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Silber IB, Epstein JW. The treatment of chorea with phenylethylhydantoin: a study of 28 cases. *Arch Pediatr* 51:373-82, 1934.
- 2) Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin hypersensitivity: report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 242: 897-8, 1950.
- 3) Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorder after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 49:542-6, 1997.
- 4) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J med* 331:1272-85, 1994.
- 5) Callot V, Roujeau JC, Baqot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, Revuz J. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1315-21.
- 6) Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 82:1826-32, 1998.
- 7) Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 155:2285-90, 1995.
- 8) Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 29:82-7, 1986.
- 9) Iwatsuki K, Tsugiki M, Tagami H, Yamada M. Infectious mononucleosis-like manifestations. An adverse reaction to sulfasalazine. *Arch Dermatol.* 120:964-5, 1984.
- 10) 伯野めぐみ, 菊池新, 井出瑛子他 伝染性単核球症様症状を呈した Salazosulfapyridine (Salazopyrin[®])による薬疹の1例 皮膚科の臨床 36: 1219-23, 1994
- 11) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 15:250-7, 1996.
- 12) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1113-7.
- 13) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1108-12.
- 14) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 157:934-40, 2007.
- 15) 橋本公二 Stevens-Johnson症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究 厚生科学特別研究事業 平成17年度総括研究報告, 2005.
- 16) Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human Herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 51:771-4, 2002.
- 17) 伊東貴雄, 大石知瑞子, 千葉厚郎, 作田学, 佐久間恵一, 塩原哲夫. フェノバルビタールによる drug-induced hypersensitivity syndrome に続発した辺縁系脳炎の1例. *臨床神経学* 45: 495-501, 2005.
- 18) Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, Kanda F, Yasukawa M, Hashimoto K, Horikawa T, Ueda M. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 83: 128-31, 2003.
- 19) Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y, Kikuchi K. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA.* 285: 1153-4, 2001.
- 20) Seino Y, Yamauchi M, Hirai C, Okumura A, Kondo K, Yamamoto M, Okazaki Y. A Case of fulminant Type 1 diabetes associated with mexiletine hypersensitivity syndrome. *Diabet Med* 2004; 21: 1156-7.
- 21) Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 54(2 Suppl):S14-7, 2006.
- 22) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342: 301-7, 2000.
- 23) 狩野葉子 DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) に合併する劇症1型糖尿病 臨床皮膚科 63(5)

- 増): 18-21, 2009.
- 24) Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Kobayashi I, Yazaki T. Activation of human herpesvirus-6 in children with acute measles. *J Med Virol* 38: 278-82, 1992.
 - 25) Balachandra K, Chimabutra K, Supromajakr P, Wasi C, Yamamoto T, Mukai T, Okuno T, Yamanishi K. High rate of reactivation of human herpesvirus 6 in children with dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 170: 746-8, 1994.
 - 26) Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, Kimura H, Miyagawa S. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58: 802-9, 2008.
 - 27) de Pagter PJ, Schuurman R, Meijer E, van Baarle D, Sanders EAM, Boelens JJ. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 43:361-6, 2008.
 - 28) Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmune review* 2009. (in press)
 - 29) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. *Br J Dermatol* 155: 344-9, 2006.
 - 30) Kano Y, Hirahara K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 155:301-6, 2006.
 - 31) Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H. Drug induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol*. 32: 278-81, 2005.

Drug-induced hypersensitivity syndrome and HHV-6 reactivation

Mikiko TOHYAMA, Koji HASHIMOTO

Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is an adverse reaction with clinical signs of fever, rash, and internal organ involvement. The culprit drugs of DIHS are limited to several drugs such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, zonisamide, allopurinol, salazosulfapyridine, diaphenylsulphone, and mexiletine. The association of HHV-6 reactivation with DIHS has been known. Flaring of symptoms such as fever and hepatitis is closely related to HHV-6 reactivation. A combination of immunologic reaction to a drug and HHV-6 reactivation results in the severe course of DIHS.

大量ガンマグロブリン静注療法が奏効した難治性尋常性天疱瘡の1例

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学(主任：橋本公二教授)

石川真奈美・白方裕司・村上信司・藤山幹子
谷本圭子・浦部由佳里・佐藤直樹・宮脇さおり
岡崎秀規・平川聡史・徳丸 晶・花川 靖
佐山浩二・橋本公二

症例は46歳、女性。2007年10月頃より口唇、舌、外陰部にびらんが出現し、口腔内、頭部、顔面、体幹にも水疱・びらんが新生するため、2008年5月尋常性天疱瘡の疑いで当科入院した。水疱の組織所見は、H-E染色では基底層を1層残した表皮内水疱を認め、水疱内に棘融解細胞を認めた。蛍光抗体直接法では表皮細胞間にIgG、C3の沈着を認めた。ELISA法にて抗Dsg1抗体86.5、抗Dsg3抗体987で、天疱瘡の重症度判定基準スコア7点であったが、摂食障害を認めたため重症と診断した。プレドニゾン(PSL)50mg/日内服にても病勢を止められず、PSL80mg/日内服に増量、シクロスポリン内服、二重濾過血漿交換療法、ステロイドパルス療法も併用し、PSL90mg/日まで増量したが上皮化が進まず、2008年7月下旬より400mg/kg/日の大量ガンマグロブリン静注療法を5日間施行したところ、抗体価の低下と共に急速に皮疹は改善した。

はじめに

尋常性天疱瘡の治療は、副腎皮質ステロイド内服が原則で、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤内服、血漿交換療法などが併用療法として推奨されているが^{1)~5)}、海外では以前より難治例に大量ガンマグロブリン静注療法が試みられ、その有効性が症例報告されている^{6)~17)}。今回、難治性の粘膜皮膚型尋常性天疱瘡患者に対し、大量ガンマグロブリン静注療法を施行し、著明な改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：46歳、女性

初診：2008年5月上旬

主訴：下肢を除くほぼ全身の紅斑・水疱・びらん、口腔粘膜、外陰部粘膜のびらん・潰瘍

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2007年10月頃より口唇粘膜に、12月には外陰部にびらんが出現した。2008年1月より、びらんが潰瘍化したため、近医歯科口腔外科、内科を受診したが軽快傾向なく、2月には嚥下が困難となったため、近医耳鼻科を受診しプレドニゾン(PSL)30mg/日内服開始され、翌日当院内科へ紹介された。ベーチェット病の疑いでPSLは増減され、口腔内のびらんは軽快傾向であったが、4月には頭部、顔面、体幹にもびらん・水疱が出現し、増悪したため5月上旬に当科を紹介され受診した。尋常性天疱瘡の疑いで1週間後に入院となった。

初診時現症：口唇、口腔内、外陰部にびらん、潰瘍が存在。頭部、顔面、体幹、上肢に径2~20mmのびらんを認め、一部では水疱を形成していた(図1)。Nikolsky現象は認めなかった。

臨床検査所見：末梢血、生化学検査では軽度の貧血と、

LDH、総コレステロールの軽度上昇を認めた。

病理組織学的所見：背部の小水疱から生検した。H-E染色では、基底層を1層残した表皮内水疱を認め、内部では棘融解細胞を認めた(図2a)。蛍光抗体直接法では表皮細胞間にIgG、C3の沈着を認めた(図2b, c)。

治療および経過：皮膚に多発する破れやすい弛緩性水疱、水疱に続発する難治性のびらん、可視粘膜部の非感染性びらんに加え、ELISA法にて血清中の抗Dsg3抗体価987、抗Dsg1抗体価86.5であり、病理組織学的所見をあわせて粘膜皮膚型の尋常性天疱瘡と診断した。入院時の重症度スコアは7点であったが、摂食障害を認めたため重症と判断した。内科にてPSL20mg/日内服中であったが、水疱の新生は3個/日程度認めたため、入院4日目よりPSL50mg/日(0.86mg/kg/日)内服とした。外用はデルモベート®軟膏を用いた。しかし、抗Dsg3抗体価は上昇傾向で、5個/日程度の水疱新生を認めたため、入院20日目からPSL80mg/日(1.38mg/kg/日)内服に増量した。その後抗Dsg3抗体価は400台まで低下し、30日目からは水疱新生も認めなくなったため、34日目からPSL60mg/日(1.03mg/kg/日)内服に減量した。しかしその翌日から再び水疱が新生したため入院39、40日目に二重濾過膜血漿交換療法(DFPP)を施行した。その後も5個/日前後水疱新生があり、抗Dsg3抗体も低下せず、びらんも上皮化傾向を示さないため、入院47日目からシクロスポリン180mg/日(3.1mg/kg/日)内服併用を開始したが、頭部顔面、体幹の水疱新生は止まらなかった。再度入院60、61日目にDFPPを行い、引き続き62日目より3日間メチルプレドニゾン1g/日のパルス療法を行った。しかし顔面のびらんは拡大し、頭部体幹のびらんも上皮化しなかった。入院65日目よりPSL90mg/日(1.55mg/kg/日)内服に増量し、顔面のびらんは若干上皮化傾向を認めたが、頭部体幹のびらんは上皮化傾向なく、時に1個程度



図1 初診時臨床像
口唇、口腔内に小水疱、びらんが存在し、顔面、体幹にも径数 cm までのびらん・水疱を認める

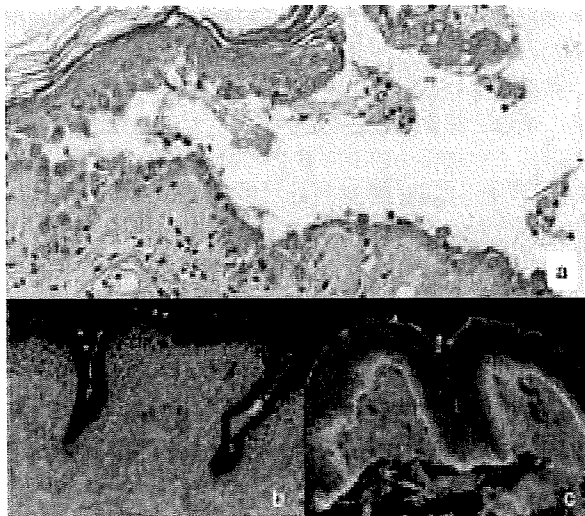


図2 背部の小水疱の組織所見
a: 基底層を1層残した表皮内水疱を認め、内部では棘融解細胞を認める(H-E染色, $\times 400$)
b: 蛍光抗体直接法 IgG
c: 蛍光抗体直接法 C3

の水疱新生が続いた。抗 Dsg3 抗体価は上昇傾向であったため、入院 77 日目から 81 日目にかけて大量ガンマグロブリン静注療法を施行した(献血グロベニン[®]-I-ニチヤク 400 mg/kg/日 \times 5 日間)。入院 79 日目より頭部のびらんの上皮化が始まり、81 日目には顔面も大部分上皮化した(図 3 a, b)。入院 85 日目より前胸部のびらんも上皮化が始まった。入院 87 日目には後頭部髪際部に少数びらんを残すも、頭部顔面はほぼ上皮化した。入院 92 日目には口

腔内の潰瘍は消失し、背部のびらんも上皮化傾向となった。抗 Dsg3 抗体価も徐々に低下し、入院 96 日目より PSL の減量を行い 139 日目には PSL 40 mg/日 (0.69 mg/kg/日) に減量できた(図 4)。

か ん が え

大量ガンマグロブリン静注療法は、本邦では血小板減少性紫斑病、ギランバレー症候群、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、多巣性運動ニューロパチーで保険適用の治療として行われている¹⁸⁾¹⁹⁾。一方これらの適用疾患以外で自己免疫性疾患に対する有効性が主に症例報告でなされており、皮膚科領域では多発性筋炎・皮膚筋炎、全身性エリテマトーデスに対する有効性の報告がみられる²⁰⁾²¹⁾。尋常性天疱瘡の治療は、ステロイド全身投与が基本で、補助療法として血漿交換療法、免疫抑制剤などがあるが^{1)~5)}、近年大量ガンマグロブリン静注療法の有用性が海外で多く報告されてきた^{6)~17)}。ほとんどの報告が有効であるとしているが、エビデンスレベルが低く、症例数も少ないものであった。本邦における報告はわずかであり²²⁾、その理由としては薬剤費が高額で、保険適用でなかったため容易には施行できない経済的な問題があったためである。本症例においては大学病院が医療費を負担することで大量ガンマグロブリン静注療法を行うことができた。本邦では、2004 年から 2006 年に全国でステロイド抵抗性の天疱瘡患者に対して、大量ガンマグロブリン静注療法の有効性に関して臨床試験が施行された²³⁾。ガンマグロブリン 400 mg/kg/日 \times 5 日間投与群 21 例、200 mg/kg/日 \times 5 日間投与群 20 例、プラセボ(生理食塩液) \times 5 日間投与群 20 例での二重盲験試験が行われ、400