

図1 臨床像

a: 左下口唇にみられる黒色血痂, 上下口唇中央にみられる小豆大の中心水疱を有する紅斑

b: 大腿にみられる, 中心に水疱を有する不整形紅斑とその末梢側の典型的な target lesion

日内服を数日間行うようになった。16歳からはほぼ毎月HLと紅斑が出現するようになったため、バルトレックス®内服後にステロイド(プレドニゾン換算3~15mg/日)を5~14日前後、症状に応じて内服するようになった。しかし、いずれの場合も発熱、粘膜疹は伴わなかった。

現病歴: 10月上旬にHLが出現したため、自己判断でバルトレックス®500mg 2T/日の内服を開始した。9日後には、四肢末梢に出現した紅斑は軀幹へと拡大するとともに、新たに口腔内にびらんを生じた。14日後より39°Cの発熱と頭痛がみられたため、近医にて16日後にアシクロビル(ベルクスロン®)の点滴を受け、同日、当科に紹介され入院した。

初診時現症: 眼球結膜充血なし。軟口蓋にびらん、左下口唇に黒色血痂、上下口唇中央に小豆大の中心水疱を有する紅斑(図1a)がみられた。軀幹・大腿では、小豆大~貨幣大の典型的な target lesionに加えて、大型の弛緩性水疱を有する辺縁不整な紅斑(図1b)が融合傾向を示した。右陰囊には大豆大の中心びらんを有する紅斑がみられた。

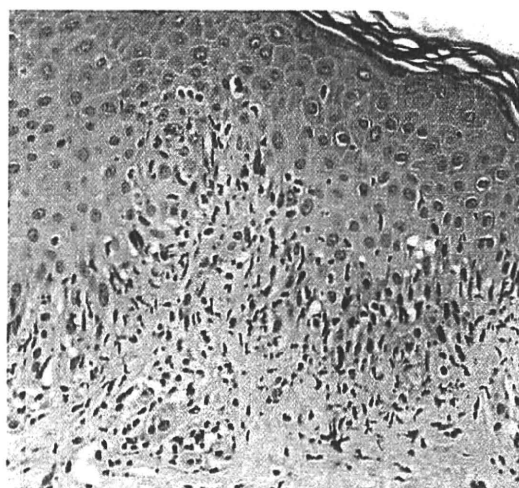


図2 病理組織像(生検標本, HE染色)

表皮にはアポトーシスと、リンパ球, 好中球の浸潤, 基底層の液状変性があり, 真皮浅層では血管周囲性にリンパ球主体の細胞浸潤がみられる。

血液検査所見: CRP 3.4 mg/dl(正常値: 0.00~0.04)以外, 一般検査に特記すべき所見なし。HSV-IgM(EIA) 0.46(0.00~0.80), HSV-IgG(EIA) 74.0(0.00~2.0), HSV-CF 32(0~4), 下口唇ではHSV抗原陽性。ASO 170 IU/ml(0~244), ASK 1,280倍(0~1,280), マ

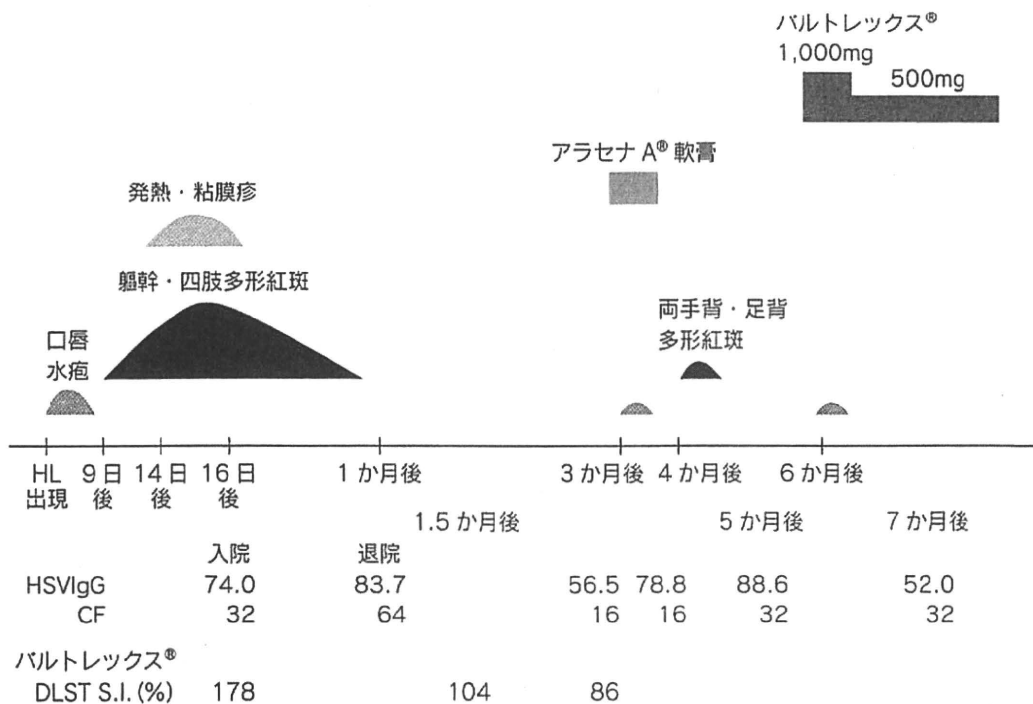


図3 臨床および治療経過

表 本邦におけるヘルペス関連多形紅斑*1の報告例(1967~2006年)と自験例の比較

臨床症状と治療薬	本邦報告例(29例)	自験例
発熱	あり(2/13)	あり
粘膜疹*2	あり(5/14:1か所3例, 2か所2例)	2か所
個疹の最大径	3cm以下(11/11)	手掌大
軀幹まで及ぶ皮疹	あり(5/16)	あり
先行内服薬の有無	あり(5/13)*3	あり

()内は明らかな記載のあった例, *1:水痘・帯状疱疹ウイルスに関連したものを除く, *2:ヘルペスの発疹を除く, *3:うち4例は感冒薬, 1例は初発時には先行薬剤はなかったが, その後, 間欠的なプレドニゾン内服にて加療され, 10か月の間に数回再発を繰り返していた9)。

イコプラズマ CF4> (0~4), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus は未感染であった。入院時施行したバルトレックス®の薬剤添加リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)のstimulation index (S.I.)は178%(180未満)であった。

病理組織学的所見(左前腕浮腫性紅斑):表皮にはリンパ球, 好中球が浸潤し, 表皮角化細胞のアポトーシスと液状変性を認めた。真皮浅層は一部赤血球の血管外漏出を伴い, 血管周囲性にリンパ球が稠密に浸潤していた(図2)。

治療および経過:既往歴からHAEMを考えた

が, 軀幹で融合傾向を示す非典型的なtarget lesionが主体を占め, 高熱に加え, 口腔と陰部の2か所の粘膜疹を伴っていたことから, 薬剤性SJSの可能性も考えた。内服中の薬剤をすべて中止し, 補液のみにて発疹, 発熱は徐々に改善したため, 11月上旬に退院とした。

退院後も薬剤を使用せず経過をみたが, 翌年1月末に左下顎にHLが出現し, その後, 両手背・足背に少数のEMの出現を認めた。退院後数回にわたり施行したバルトレックス®のDLSTのS.I.値は徐々に低下し(発症37日目S.I.104%), 皮疹治癒後に施行した同薬剤の貼布試験

も陰性であった(図3)。以上の経過から、HAEMと診断した。



考 按

自験例は臨床経過からはHAEMを考えたものの、初診時みられた粘膜疹と非典型的なtarget lesionの多発、内服薬剤のDLST値などの所見から、薬剤性SJSの可能性も疑われた。一般にHAEMも含めたEMの発疹は四肢の遠位優位のtypical targetが多いのに対し、SJSでは軀幹優位のatypical targetが中心となることを考えると、初診時の所見は明らかにSJSに近い。

そこで、SJS様の臨床症状はHAEMでは普遍的にみられるのか、もしそうでないとしたらどのような要因が重症化に関与しているのかを明らかにするために、HSVによるHAEMの本邦報告例と自験例とを比較検討した(表)¹⁻¹²⁾。1967~2006年の間で渉猟しえたHAEM29例のうち、発熱は記載のあった13例中2例に、粘膜疹は5例にみられたが、2か所の粘膜病変を認めたものは2例に過ぎなかった。個疹の最大径は全例3cm以下であり、皮疹が軀幹まで及んだものは5例であった。以上の結果は、自験例の初診時の発疹がHAEMの既報告例と比べてかなり重症であることを示している。

それでは、通常重症化しないはずのHAEMが、なぜ自験例では重症化したのだろうか。その要因として、われわれはバルトレックス®に対する一過性に成立した感作が関与した可能性を考えている。実際、伝染性単核球症におけるアンピシリン疹に代表されるように、EBVなどウイルス感染時にはウイルスに対して特異的に反応するT細胞が増加し、それがその際投与されていた薬剤に対して交差反応する可能性が指摘されている¹³⁾。しかし、これまでのHAEM報告例においては、皮疹発症時に内服していた薬剤の記載があったのは5例で、そのうち薬剤感作が疑われたのは1例に過ぎない。しかもDLST、貼布試験が施行されたがいずれも陰性であった。残念なが

ら、施行時期や具体的な値が記載されていないため、施行時期が遅すぎたための疑陰性(SJSにおけるDLSTは発症1か月以内が陽性になりやすい¹⁴⁾)の可能性も否定できない。いずれにせよ、自験例でもSJSに近い発疹を認めたのは当科初診時のみであり、このときのDLST値だけが陽性に近かったことを考えると、初診時にはT細胞の反応性を高めるようなもう1つの要因が働いていたと考えざるを得ない。ステロイド薬開始後からHAEMの出現頻度が明らかに増加したことから、ステロイド薬の短期投与を不規則に繰り返したことが、一時的に抑制されたT細胞の急激な回復を招き、その際に薬剤に対する交差反応性を高めた可能性を考えたい。小林らの報告例⁹⁾においても、ステロイドの短期投与が繰り返されており、著者は言及していないものの、このことが生理のたびごとに投与された内服薬に対する感作を高めた可能性も否定できない。われわれはこのようなHAEMに対するステロイドの不規則投与が、本来重症化しないはずのHAEMをSJSに近い状態まで追い込んだ要因かもしれないと考えている¹⁵⁾。

本症例の要旨は日本皮膚科学会第814回東京地方会(城西)で報告した。

文 献

- 1) 山田瑞穂, 他: 皮膚 9: 360, 1967
- 2) 田村晋也, 他: 皮膚診療 7: 505, 1985
- 3) 多田有平, 他: 皮膚臨床 30: 702, 1988
- 4) 鄭 勲, 他: 皮膚臨床 30: 243, 1988
- 5) 大迫武治: 皮膚科紀要 83: 305, 1988
- 6) 松本義也, 他: 臨皮 46: 561, 1992
- 7) 筒井清広, 他: 皮膚臨床 36: 1401, 1994
- 8) 横井 清: 日皮会誌 105: 1661, 1995
- 9) 小林麻衣子, 他: 皮膚診療 23: 21, 2001
- 10) 大谷朋之, 他: 臨皮 57: 766, 2003
- 11) 井上真理子, 他: 日性感染症会誌 14: 137, 2003
- 12) 飯島茂子, 他: 皮膚臨床 47: 1225, 2005
- 13) Shiohara T, et al: Drug Hypersensitivity. Pichler WJ(ed), Karger, Basel, p 251, 2007
- 14) Kano Y, et al: Allergy 62: 1439, 2007
- 15) Inoue K, et al: Eur J Dermatol 19: 386, 2009

6 ヘルペスウイルスとアトピー性皮膚炎

Herpes simplex virus and atopic dermatitis

杏林大学医学部 皮膚科

さとう ようへい しおはら てつお
佐藤 洋平・塩原 哲夫



佐藤 洋平

2006年杏林大学医学部医学科卒業。同年杏林大学医学部附属病院初期臨床研修，08年同大学皮膚科学教室入局。研究テーマ：アトピー性皮膚炎，HSV，Treg。

Key words：アトピー性皮膚炎，ヘルペスウイルス，疱疹性湿疹，制御性T細胞

Abstract

アトピー性皮膚炎(AD)では、皮膚のバリア機能の低下によりさまざまなウイルス、細菌に対する易感染性を示す。疱疹性湿疹(EH)はAD患者に単純ヘルペスウイルス(herpes simplex virus :HSV)が感染して生じる疾患で、ADの皮疹が重症である程、起こりやすいとされている。本症がステロイド外用薬を使用していない患者に生じやすいという事実は本症が単なる免疫抑制の結果生じたものではないことを示している。現在のところフィラグリン遺伝子の変異、Th2優位の免疫応答、樹状細胞、単球などの関与が示唆されている。

はじめに

アトピー性皮膚炎(AD)では、種々の病原微生物による皮膚感染症が合併しやすいが、とくに単純ヘルペスウイルス(herpes simplex

virus : HSV) 感染が重篤化しやすいことは良く知られている。健常人では、HSVは口囲に再発性の小水疱を生ずるのみであるが、AD患者ではしばしばこれが汎発性の皮疹を生じ重篤化する。これは疱疹性湿疹(eczema herpeticum : EH)と呼ばれ、ADにおける最も重要な感染症の一つとなっている。

1887年Moritz Kaposiによって種痘後に種痘疹が播種状に拡大した症例がEHの最初の報告とされており、それにちなんで長年カポジ水痘様発疹症と呼ばれてきた。両者は殆ど同義に用いられているが、厳密にはADに汎発性のHSV感染を生じた場合がEHであり、ADのみならずダリエ病、セザリー症候群、天疱瘡、熱傷など他の皮膚疾患に起きた場合をカポジ水痘様皮膚炎と呼んでいる。

当初、本症発症の背景として考えられたのは、ADにおける全身および局所の免疫不全状態であり、ステロイド外用薬に原因を求めろ考え方が主流であった。しかし最近の調査は、逆にステロイド外用薬を中止したAD患者にEHは発症しやすいという驚くべき事実¹⁾

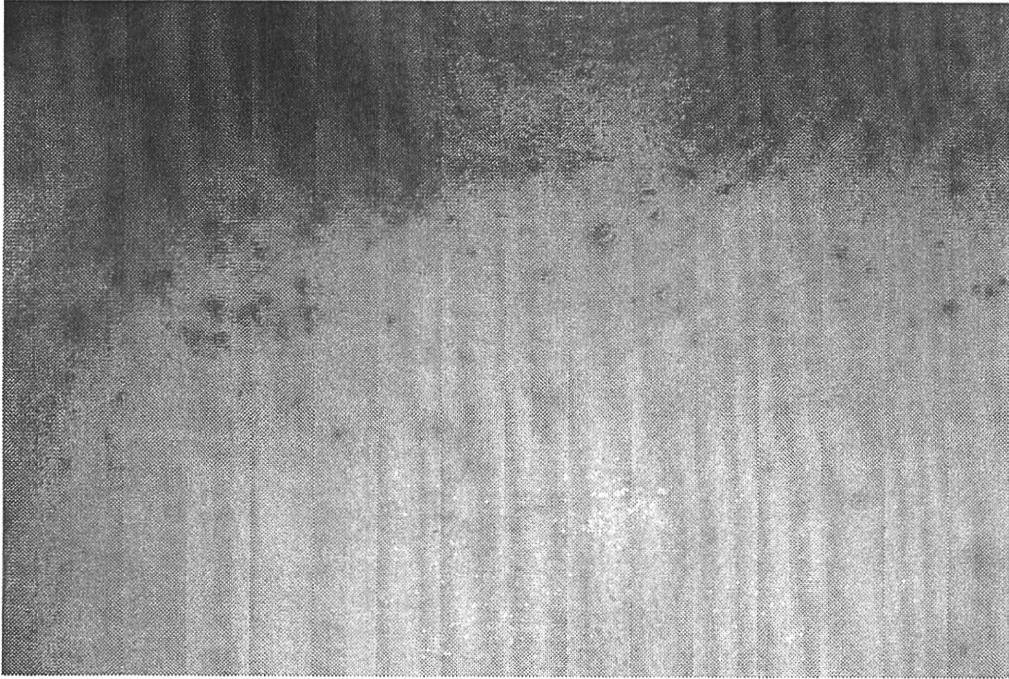


図1 頸部,胸部に生じたEH

を明らかにしている。

何故、HSV感染がAD患者においてのみ重篤化するかは、ADの病態と密接に関係しており、ADの病態解明の鍵を握っていると言っても良い程である。本稿では、近年急速に解明が進んだHSV感染とADの関係につき、最近の研究成果をまじえて紹介する。

1. EHはどのような臨床症状を呈するか

EHにはHSVの初感染による場合と、再活性化による場合があり、通常前者の方が重症とされている。HSVの感染部位に中心臍窩を有する均一な大きさ（径2mm程）の小水疱が生じ（図1、2）、それが他部位に播種されて汎発性の小水疱を生じ、発熱、悪寒、リンパ節腫脹を伴うようになる。好発部位は顔面、頸部、軀幹であり、多くは2週間以内に水疱は乾固し、痂皮となって治癒する。合併症としてヘルペス性角結膜炎とウイルス血症の

他、髄膜炎、脳症を起こすことがある。抗ウイルス薬の登場以前には致死率が75%と現在と比較にならないほど高率であった。

当初、HSV感染部位から湿疹の部位に直接播種されることにより（つまり通常の末梢神経を介した経路をバイパスして）生ずると考えられた。しかし不思議なことに再発性EHにおいても皮疹は同一部位に生ずるのである。しかも、我々が通常診るEH患者は、ステロイド外用薬治療を中止後に発症する再発例が殆どなのである。つまり、多くのEHはHSVが局所に播種されて生ずるわけではなく、その部位に潜伏感染しているHSVが何らかの原因により再活性化することにより生ずると考えた方が自然なのである。

2. 何故、HSV感染はAD患者でのみ重篤化するのか

これを理解するため、まずHSVは通常ど

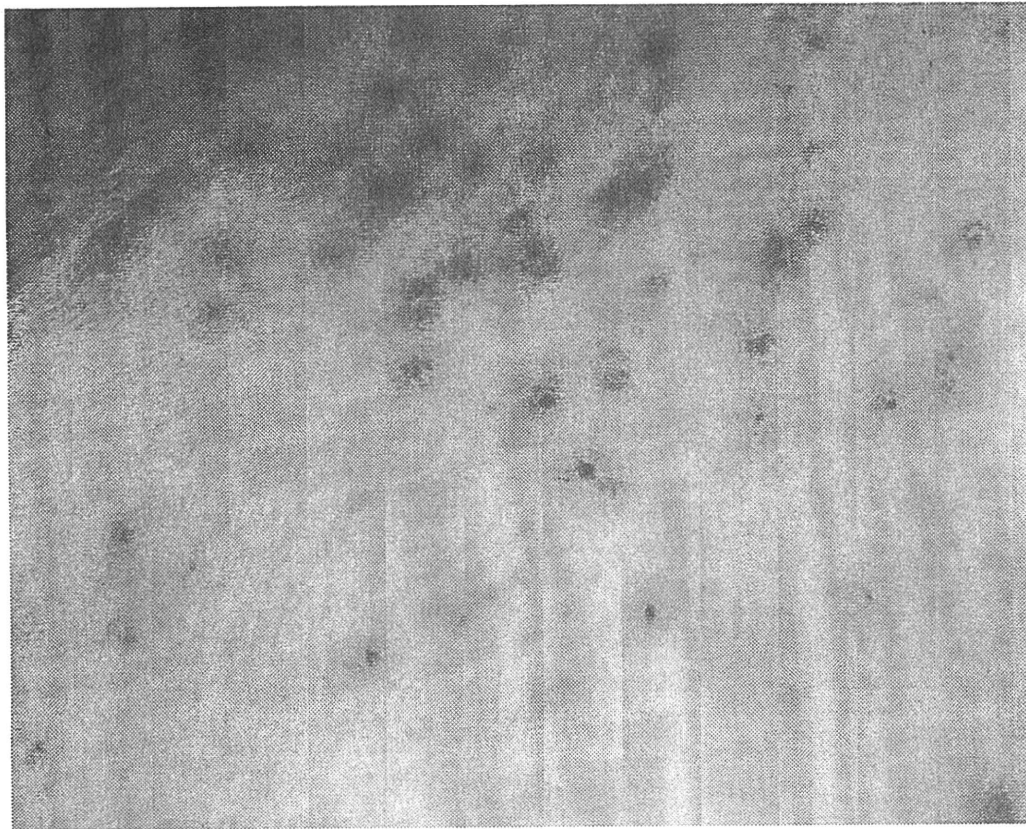


図2 胸部の中心臍窩を伴う小水疱

のように感染するのかを理解しておく必要がある。HSVにはHSV-1とHSV-2の2型があり、どちらの感染でもEHは発症する。乳児期には母親から伝達された抗体による受動免疫が働くため感染が成立しにくい。したがってHSV-1の初感染は、通常幼少期以降に起こる。多くは不顕性感染だが、疱疹性歯肉口内炎として、発熱、歯肉口内炎などの症状で発症することもある。初感染は通常粘膜を介して起こり、HSV-1は口腔内から末梢神経にはいり、中枢性に上行し、感覚神経の神経節細胞核内に潜伏する。それが再活性化する際には、神経から皮膚へウイルスが移行し口唇ヘルペス等の症状が出現する。この場合の再活性化はあくまで口囲など一部で起こるのに過ぎない。

ところがADなどの基礎疾患がある場合に

は、時にこれが汎発化し、EHを発症することになる。HSV-2は、主に性感染症として感染するためHSV-1と比較して年長になってからの感染が多く、臀部、外陰部を病変の場とし、仙骨神経の神経節に潜伏する。

ADではバリア障害があるため、HSVの侵入が起りやすいと考えられているが、不思議なことにAD患者でHSV感染が早期に起りやすいというデータや、HSV抗体陽性率が高いというデータはない。言えることは、AD患者ではHSVの再活性化に伴い汎発化しやすい、つまり抵抗性がないということだけなのである。

ADでHSV感染に対する抵抗性が減弱する機序に関しては、様々な仮説が提唱されている。最も代表的なものは、ADにみられるTh2優位の免疫応答²⁾が、ウイルスの排除機

ド外用を怠ったことがEHを発症させた可能性を示している。つまりEHの発症前には炎症が著明に増悪していたことになる。

炎症の急激な増悪に対し、生体が起こす防御反応は、制御性T細胞(Treg)の動員である。実際、我々はEHの急性期には、Tregが著明に増加し、それがT細胞からのTh1応答を低下させ相対的にTh2優位となるだけでなく、単球からのサイトカイン産生も抑制することを明らかにしている。このようなTregの増大による抗ウイルス免疫反応の減弱

こそが、局所に潜伏感染していたHSVを活性化させEHを発症させるのではないかと考えている。(図3)

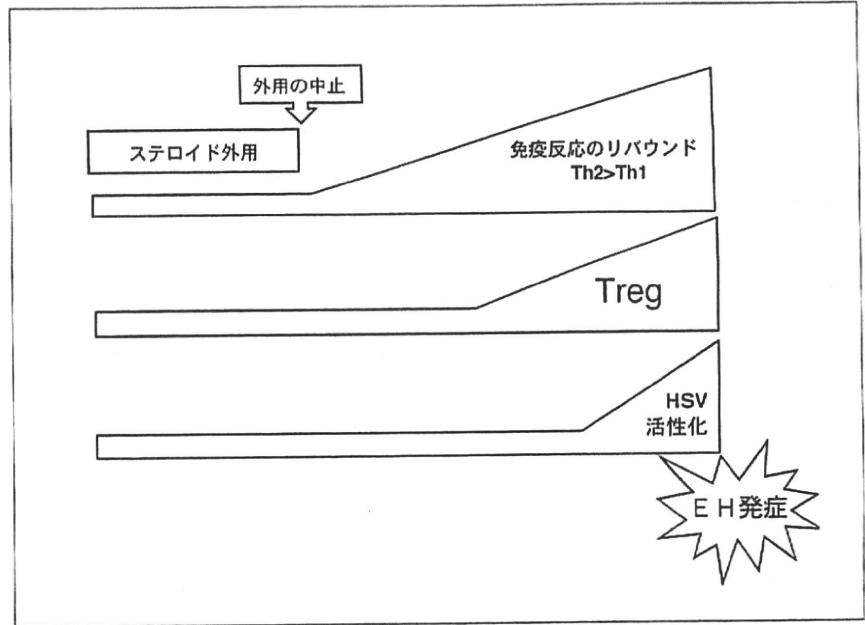


図3 ADの症状増悪に伴い生じてくるTregの増大とHSVの再活性化の関係

ステロイド外用中止後、ADの皮疹がコントロール不良となり局所の炎症がリバウンドする。それを抑制するために制御性T細胞(Treg)が動員される。Tregの増加は、潜伏しているHSVの再活性化をもたらす。それに対してTregによりTh1反応がより強く抑制されるため、ますますTh2優位の免疫応答に傾いていく。

EHの発症を未然に防ぐには、ありきたりの外用指導では限界があることを知る必要がある。

おわりに

EHは、免疫反応がリバウンドしてくるのを抑制するべく動員されたTregの過剰な防御反応の結果かもしれない。つまり本来、生体を過剰な免疫反応から守るはずのTregがもたらす思いも寄らない副産物と言えるであろう。残念ながら、EHで我々の施設に入院するAD患者の多くはステロイド外用薬を極端に忌避し、EHを再三再四繰り返す、ますます重篤化していく。こういう患者において、

文献

- 1) Wollenberg A, et al. : J Am Acad Dermatol 49:198-205, 2003
- 2) WM Peng, et al : J Invest Dermatol 127: 1261-1263, 2006
- 3) Wollenberg A, et al : J Invest Dermatol 119: 1096-102, 2002
- 4) Hasannejad, et al : J Allergy Clin Immunol 120:69-75, 2007
- 5) Pei-Song G, et al : J Allerg Clin Immunol 124:507-513, 2009
- 6) Wollenberg A, et al :J Allergy Clin Immunol 112:667-674, 2003

温故知新の医学

Medicine of Learning a lesson from the past

-特集に寄せて-

杏林大学医学部 皮膚科

しおはら てつお
塩原 哲夫



塩原 哲夫

1973年慶応義塾大学医学部卒業。77年同大学院修了。83年-85年米国エール大学医学部留学。88年杏林大学皮膚科助教授。94年同教授。研究テーマ：皮膚免疫学、薬剤アレルギー、T細胞の機能と遊走能。趣味はオーディオ。

Key words：トピックス、アトピー性皮膚炎、フィラグリン、多様性

何事によらず流行というものに敏感な人はいるものである。今年の流行は“何か”を、いち早く知り、それを身にまとい、話題にすることにより、集団の中で一目置かれる存在になっていく人たちである。昔は流行と言えば、女性のファッションと相場が決まっていたが、今や学問の世界もファッションさながらの短いサイクルでの“トピックス”という名の流行が隆盛を極めており、それを追い求める人々が後を絶たない。とくにアトピー性皮膚炎(AD)はその傾向が顕著である。

私の知る限りでも、ADのトピックスはダニアレルギーに始まり、セラミド異常説、食物アレルギー説、Th2細胞説、自然免疫異常説など次々と現れ、やがて忘れ去られるというサイクルを繰り返してきた。その都度我々はそれに翻弄され続けて来たように思う。

現代における最大のトピックスはもちろんフィラグリンであり、ここ当分はフィラグリンに関する研究が、ADの研究の主流を占めることになることは明らかである。しかし、問題はこのように余りに強力な説が出てくると、それまで主流だった説が急に片隅に押しやられ、全く省みられなくなることなのである。ADの発症におけるフィラグリンの関与は、もはや疑いようのないところであるが、それでもたかだか10-20%前後のADの病態を説明出来るのに過ぎない。つまり、まだまだ分からないところが多いのにもかかわらず、多くの臨床医が“ADはフィラグリン異常により起こる病気である”と簡単に結論づけてしまうのではないかと気にかかるのである。それ程、昨今の学会や雑誌でのフィラグリンに関する

報告は他を圧している。セラミドは一体何処に行ってしまったのだろうか？セラミドも含め、今までADに関して行われてきた膨大な研究成果を埋もれさすべきではない。今こそ、過去のトピックスがフィラグリン異常とどのように関連しているのか問われるべきであろう。

近年、インターネットの普及に伴い、人々の思考はますます画一化の方向に加速し、スピードのみを競うようになってきた。こうなると、いち早くゴールに辿り着いたものだけが一人勝ちとなる。その結果、早くゴールに着くことだけが目的となり、異なった方向から異なったやり方でアプローチするという多様性はますます失われていく。人は、ある熱気の時代が過ぎた時初めて、その考えだけを熱狂的に受け入れたことの愚かさ気づく。恐らく人類はそうやって、長い時間をかけて自らの過ちを正してきた様に思う。しかし多様性を失った社会では、もはや人々は自らの愚かさ気付くことすらできない。現代は、人々が余りにトピックスのみを追いかけ過ぎる余り、その間違いに気付かせてくれる多様性を失いつつあるように思える。

本特集号では、以上の観点からなるべく一つの方向だけに偏らず、ADの病態を総合的に考えられるようなテーマでご執筆いただいたつもりである。しかもその多くを、これまでのAD研究を第一線で推進してきた諸先生にご担当いただいたので、この特集号を全て読破されれば、必ずやADに対する新しい視点が開かれると確信している。10年後でも引用され続けるような特集号でありたいとも考えている。

皮膚科セミナリウム

第61回 薬疹

1. 固定薬疹

塩原 哲夫 (杏林大学)

要 約

典型的な臨床像を呈する固定薬疹の診断は容易である。しかし、非典型的な臨床像を呈する特殊型（例えば非色素沈着型や慢性型）の診断は容易ではない。固定薬疹は原因薬剤以外の様々な刺激によっても誘発されるが、その事実を知らないとこれらの非典型的固定薬疹を見逃すことになる。固定薬疹における表皮傷害は病変部基底層に常在するCD8⁺T細胞の活性化によりもたらされるが、この細胞は一方で組織構築を病原体から守る機能も有している。

はじめに

多くの炎症性皮膚炎疾患では、病変は体の一定の部位に出来やすい。それは好発部位と呼ばれ、診断の一助になっている。しかし、残念なことに皮膚科医になって時間が経過する程、何故その部位に生じ易いのかという根本的な疑問を持たなくなる。炎症性皮膚疾患の多くは、繰り返すたびに同じような部位に出現するが、全く同じ部位に出現するわけではない。それに対して、繰り返すたびに全く同じ部位に皮疹が出現するのが固定薬疹である。固定薬疹 (fixed drug eruption : FDE) の“固定”とは、同じ部位に繰り返すという意味であり、このユニークな特徴ゆえにこの疾患は古くから多くの研究者の興味を引いてきた。そのため、今となっては不可能な様々な試み（病変部の皮膚を健常部に移植するなど）も行われてきた。このような古典的な実験以上にFDEの機序の解明に貢献したのは、病変部皮膚の経時的解析であり、本稿ではそのようにして得られた多くの知見を紹介することで、本症に対する理解を深めたいと考えている。

1. FDEの臨床

FDEの典型像は、境界明瞭な円形～類円形の1～数個の色素沈着局面に一致して出現する紅斑である (図1A, B)¹⁾。内服してから誘発されるまでの時間は30分から8時間位 (平均2時間) で、他の薬疹の臨床型に比べ短い²⁾のが特徴である。しばしば紅斑に先行して灼熱感やそう痒を認める。色素沈着の部位に生ずる (図1B) ため、誘発時の色調は紫紅色～紫褐色を呈することもある。時に紅斑の一部が水疱を呈したり (bullous FDE)、汎発性に多発するとともに発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴い、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) 様になることもある。誘発を繰り返すたびに、個疹は拡大するとともに新たな部位に生じていく。

好発部位は口唇、手掌、足底、危頭部、臀部などであるが、体のどの部位にも生じうる。原因薬を中止すると急速に紅斑は消退し、後に色素沈着を残す。そのため何回も誘発を繰り返した場合には、強い色素沈着を残す³⁾。これは色の黒い人ほど顕著であり、逆に色の白い人では色素沈着は目立ちにくい。

FDEを起こしやすい薬剤は、薬剤の使用頻度と関連しており、時代とともに変化していく。以前はサルファ剤、バルビタールなどによるものが多かったが、最近ではアリルイソプロピルアセチル尿素、メフェナム酸、アセアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ミノサイクリンなどが多い。多くのFDEは内服薬によるもので、注射薬によるものは少ない。しかし、なかにはパートナーの陰部や口腔内に微量残存した薬剤を、性行為やキスなどにより患者が間接的に摂取しFDEを生じる⁴⁾こともある。

FDEは通常薬疹を起こしにくいとされる小児にも

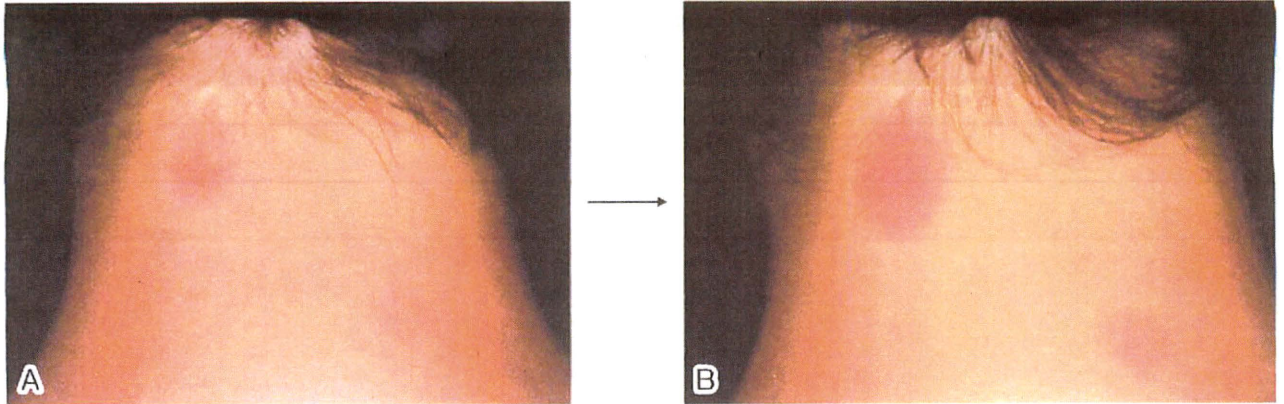


図 1

- A. 原因薬剤内服前の典型的な FDE 病変部
 B. 原因薬剤内服後、色素沈着部に一致して発赤を認める

出現する。一般的に言えば、女性より男性にやや多い。病院で処方する薬剤だけでなく、OTC 薬や食物、トニックウォーターによる報告⁹⁾もあり、これらの摂取と皮疹の出現の関係にも注意をする必要がある。

一般的には FDE の頻度は減少しているとみなされがちであるが、典型的な臨床像を呈する FDE は減少しても、以下に述べる非典型的なタイプの FDE の頻度は（診断が遅れるため）むしろ増加している。原因薬として NSAIDs などが多いことから察せられるように、継続して内服するものより間欠的に内服する薬剤によるものの方が多い。例えば、生理や感冒のたびに内服する鎮痛解熱剤の頻度が高い。このような場合には、患者は皮疹の出現に気付かず、内服を中止した後の色素沈着となった段階で気付く場合も少なくない。原因薬は 1 種類とは限らず、化学構造の類似する薬剤は交差反応を起こす、それだけでなく、全く化学構造の異なる薬剤が同一部位に皮疹を生ずることもあり、この現象は“polysensitivity”¹⁰⁾として知られている。一方、何種類かの薬剤が同時に投与された時のみ皮疹が誘発される combination による FDE も報告¹¹⁾されている。これは各々の薬剤の固有の特性が FDE の発症に関与していることを示しており、後述する発症機序で説明しやすい現象である。

FDE では原因薬内服のたびに、必ず同一部位に皮疹が誘発すると述べたが、そうならない場合もある。それは個々の皮疹に不応期があり、不応期になった皮疹は原因薬を摂取しても誘発されないからである。その期間は皮疹により異なるが、数日～数週間程と考えられる。そのため多発している場合、皮疹の一部が誘発

されないため、誘発のたびに異なった形の紅斑を生じることになる。このような FDE はあたかもさまよっているように見えるため、“wandering FDE”として報告¹²⁾されている。

FDE は薬剤投与によってのみ誘発されると信じられているが、それは正しくない。このような間違っただけの思い込みがあるために、以下に述べる非典型的な臨床像を呈する FDE の多くが見逃されているのは残念である。実際、ある薬剤により生じた FDE が、その原因薬剤以外の刺激により誘発されるとの報告は極めて多いのである。例えば、食物や紫外線、サイトカインの組合せなどにより FDE が誘発されるという現象は、後に述べる本症の発症機序を考えれば良く理解出来るはずである。

FDE はしばしば小児に発症するが、それが成人まで継続することは意外と少なく、FDE は自然消退しうると考える所以である。ステロイドを投与しながら原因薬剤を少量から漸増していくことにより、脱感作を誘導出来ることが示されており¹³⁾、自然消退はこの脱感作が自然に生じたものなのかもしれない。

2. FDE の特殊型

FDE はしばしば非典型的な臨床を呈する。代表的なものとして、非色素沈着型 (nonpigmenting FDE; NPFDE) をあげることが出来る。通常の FDE では色素沈着を残すのに対し、本症では色素沈着を残さない点に特徴がある。この臨床型を最初に報告したのは Shelley & Shelley¹⁴⁾であり、彼らは通常の色素沈着を残す FDE に比べ、本症はより重症であり、しばしば全身



図2 間擦部を中心に円形の紅斑を汎発性に認める NPFDE

症状を伴うことを報告した。より大型の紅斑が全身に多発し融合するため、時にSJS/TENに類似する(図2)臨床像となる。間擦部に紅斑を認めることが多いのも特徴の一つである。彼らは色素沈着を残さない理由として、通常のFDEと異なり病理組織学的に表皮の傷害がないことを報告した⁹⁾。この点については、後述するように表皮を著明に傷害するNPFDEもあり、この病型にはかなりの多様性があると解釈すべきである。NPFDEでは時に水疱形成を認めるため、SJS/TENの他、類天疱瘡や天疱瘡と鑑別を要する場合もある。

線状の帯状疱疹様の分布を呈するFDE¹⁰⁾も報告されている。その他、蜂窩織炎¹¹⁾や毛囊炎、爪囲炎様の分布を呈するFDEの報告もある。このような既存の皮膚疾患類似の臨床像を何故呈するのか、という疑問に答えるには、FDEの病変部はどのようにして最初に生ずるのかを理解する必要がある。この点に関し、我々は虫刺、注射、熱傷部位が新たなFDEの病変部になっていくことを既に報告している¹²⁾。つまり、このような前駆病変の皮膚に生じた何らかの変化が、FDEの発症には必要ということになる。そう考えれば、蜂窩織炎様や毛囊炎様のFDEは当然起こっても良いことだろう。このような病変の成立過程は、isomorphic response of Koebner(ケブネル現象)そのものであり、この点に関する解説は拙著^{13) 14)}を参照して頂ければ幸

いである。

もう1つの興味深い特殊型は、局面状類乾癬に似たタイプ¹⁵⁾である。FDEは一般的には原因薬剤の摂取後速やかに生ずるが、なかには急性期の病変が明らかでなく、慢性の病変が主体になる場合がある。このような慢性の病変は継続して内服している薬剤により生ずる場合が多く、原因薬を再投与しても速やかに著明な紅斑は生じない。そればかりか、中止によっても急速な軽快がみられないため原因薬の同定が難しい。このような慢性型のFDEは、しばしば特発性類乾癬として原因薬を同定されることなく、漫然と対症療法されている。

3. FDEの病理組織

FDEの病理組織は典型的な苔癬型組織反応である^{11) 16)}。すなわち、表皮向性のリンパ球浸潤による表皮基底層の液状変性と、組織学的色素失調を共通して認める。このような典型的な病理所見は、原因薬を内服して1~2日後に認められる。FDEの患者が病院を受診し、生検を行うのはこのタイミングが殆どなので、これが典型的な組織像と見做されがちである。しかし、FDEの特徴的な病理所見は、このような完成した病変を生検しても得られない。FDEの特徴的な組織変化を確認するためには、病変の治癒後1カ月程経過し、一見色素沈着だけとなった病変部を健常にかけて生検する必要がある。一見正常に見える色素沈着部には、FDEの発症の鍵となる所見が見られる。そこには、一見正常に見える表皮基底層に多数のリンパ球が接着しているからである。この様な変化は、周囲の健常部の表皮には認められない。我々はこの表皮内のリンパ球こそが、FDEの病変の成立に重要であることを明らかにしてきた。

原因薬内服前後の病変部の組織を経時的に採取し免疫組織化学的に検討してみると、この表皮内のリンパ球の多くはCD8⁺T細胞(図3A)であり、原因薬剤の投与に伴いこの細胞が活性化(図3B)し、その部位の表皮に限局性の傷害が起こる¹⁷⁾ことが分かる。この表皮の傷害は内服24~48時間後に著明となるが、この時点では当初同部に存在していた表皮内CD8⁺T細胞は減少し(図3C)、それと反比例するように多くのCD4⁺T細胞が流入してくる。

全身症状を伴うような重症型のNPFDEで同様の検討をしてみると、表皮内CD8⁺T細胞はむしろ通常のFDEよりはるかに多く、逆にメラノサイトは著明に減

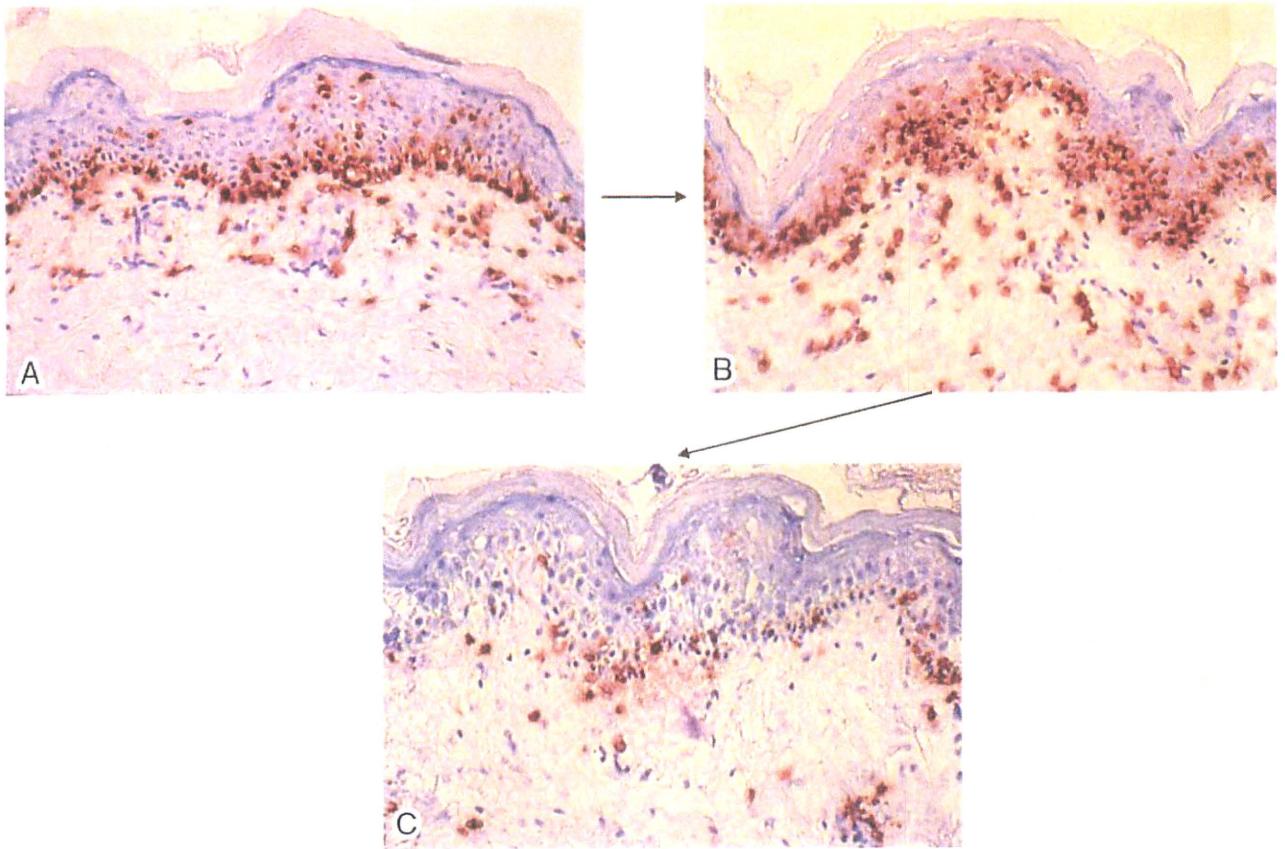


図 3

- A. 原因薬剤内服前の病変部基底層に分布する CD8⁺ T 細胞
 B. 原因薬剤内服 3 時間後. CD8⁺ T 細胞は活性化する
 C. 表皮の変性ととともに CD8⁺ 表皮内 T 細胞は減少する

少している。このようなタイプの NPFDE では、原因薬内服後の組織変化も通常の FDE より著明である。このような CD8⁺ T 細胞の活性化は、血清中のサイトカインの変化も伴い、それは全身症状の推移とも平行している。この結果は、(Shelley の言うような NPFDE の病理組織の特徴とされる) 表皮傷害の欠如が必ずしも全ての NPFDE に見られるものではないことを示している。逆に、この所見は多くの NPFDE がしばしば SJS/TEN と類似するような全身症状と皮疹の分布を示すことと、良く一致しているように思われる。

FDE の病理組織は生検するタイミングにかかわらずリンパ球が中心であり、好中球や好酸球を認めることは少ない。そのため、好中球が浸潤細胞の多くを占める症例は neutrophilic FDE¹⁸⁾ として報告されている。しかし、このような好中球が主体となる病理組織は、間擦部の紅斑を生検すると、しばしば認められる所見であり、好中球浸潤が主体となる FDE が本当に

FDE の異型であるかどうかは、今後の症例の集積を待つ必要がある。

4. FDE の診断

皮膚科医にとって、FDE は臨床所見のみで診断出来る唯一の薬疹であると言って良い。典型的な色素斑に一致する紅斑を認め、今までの薬剤内服歴と皮疹の誘発の関係を問診で明らかに出来れば、診断は容易である。しかし先の項で述べたような様々な特殊型の場合には、診断は必ずしも容易ではない。恐らく、これまでこのような特殊型は FDE と認識されてこなかったため、その多くが見逃されてきた可能性が高い。水疱を形成し多発するタイプの NPFDE では、SJS/TEN との鑑別が重要である。このようなタイプでは、生検しても表皮の著明なアポトーシスを認めるため SJS/TEN と鑑別しにくい。しかし、TEN で見るとような広汎な好酸性壊死の所見を呈することは無い。NPFDE で

はこのようにしばしばSJS/TEN類似の病変を認めるが、原因薬を中止すると急速に軽快するので、この点がSJS/TENとの大きな鑑別点となる。

FDEがしばしば典型的なtarget lesionを呈することは意外に知られていない。同じ部位にtarget lesionを繰り返す場合には、多形紅斑と診断せずにFDEの可能性を考えるべきである。

FDEの確定診断は、原因薬の内服誘発テストが最も確実である。通常、全身症状を伴うことの少ないFDEは、内服誘発テストの最も良い適応となる。多くの場合、一回内服量を投与して色素沈着部に一致して発赤、あるいは灼熱感が誘発されるかどうかを確認する。完全に誘発されてしまうと色素沈着が増強される可能性があることを考えれば、1/10量の投与でまず様子を見た方が良いとも言える。しかし、それでは明らかに発赤が生じず見逃してしまう場合があるので、通常は常用量で行うべきであろう。1回の内服で反応が弱い場合には、数日続けて内服させてやっと色素沈着部に一致して発赤が生ずることもある。

FDEではしばしば皮膚部のパッチテストが陽性になる一方、健常部では陰性となる。この場合、原因薬剤は10~20%程度で行うべきで、50%を用いれば陽性率は上がるが完全に誘発されてしまい、内服するのと同じことになる。通常FDEでは薬剤添加リンパ球刺激試験(DLST)は陰性となるが、全身的に多発しているタイプでは陽性となることもある。被疑薬が多い場合にはパッチテストが選択されることが多いが、一般的には最も確実な内服テストを優先させるべきであろう。

5. FDEの病態

FDEの病変部に常在するCD8⁺T細胞が、原因薬剤により活性化されることにより生ずる。我々はこのT細胞の性状を明らかにするため、原因薬剤を内服していない時期の病変部からこのT細胞を分離し、その性状、機能を検討してきた。このT細胞はCD3、CD8、CD45RA、CD11bを発現し、 $\alpha\beta$ 型のT細胞レセプター(TCR)を有しているが、CD27やCD56は発現していない¹²⁾。このT細胞はいわゆるeffector-memory type¹³⁾のT細胞であり、リンパ節を循環するcentral-memoryT細胞とは異なり、末梢組織に定着しやすい性質を有する。このCD8⁺表皮内T細胞はCLA、 $\alpha\beta$ といった皮膚に定着しやすい分子を恒常的に発現しており、後者を介して表皮ケラチノサイトと接着してい

る。これらのT細胞のTCR V α V β は極めて限られていることから、かなり均一な細胞集団と考えられ限られた抗原を認識している可能性が高い¹⁴⁾。これまでの我々のデータによれば、これらのT細胞の抗原特異性は必ずしも薬剤抗原には向けられておらず、何らかの自己抗原を認識している可能性が高い。TCRを介した刺激により活性化されると、多量のinterferon γ (IFN γ)を産生する¹⁵⁾とともに、まわりのケラチノサイトに対する著明な傷害活性を発揮する¹⁶⁾。これらの傷害活性はgranzyme Bやperforinにより担われている¹⁷⁾。

しかし、通常の状態ではこのような著明な傷害活性を有する表皮内T細胞は表皮基底層に分布し、まわりのケラチノサイトを傷害することはない。この細胞が活性化されるには、原因薬剤の投与により皮膚局所で起こってくる変化が重要である。その変化の一つは、病変部局所に存在する肥満細胞から原因薬剤の投与により産生されるTNF- α である¹⁸⁾。このTNF- α は病変部表皮のケラチノサイトに働き、接着分子や自己抗原の発現を高める。それが、CD8⁺表皮内T細胞を非特異的に活性化させると考えられる。その結果、CD8⁺T細胞は速やかに多量のIFN- γ を産生するとともに、granzyme Bなどにより周囲のケラチノサイトを傷害する。表皮内T細胞は、何の刺激が加えられない状態でも、活性化抗原であるCD69を発現している。つまり他のeffector-memoryT細胞同様、様々な刺激により容易に活性化されやすい状態にあるといえる。例えば対応抗原が投与されなくても、IL-2、TNF- α 、IL-6などのサイトカインの組合せによっても非特異的に活性化される。

このように、原因薬剤以外の刺激によっても容易に活性化され病変が誘発されることになる。

その他、局所の肥満細胞を非特異的に活性化しやすい薬剤、刺激を原因薬剤とともに投与すれば、FDEはさらに誘発されやすくなるはずである。

表皮内T細胞は、活性化に伴い増殖する一方でアポトーシスにより表皮から失われる。過度に刺激を繰り返せば後者の機序が優位となり、その病変は自然治癒に向かうのに対し、適度の間隔で刺激されると増殖が優位となり、FDE病変は拡大していくことになる。病変部の表皮ケラチノサイト由来のIL-15は、この表皮内T細胞を抗原刺激がない状態で病変部に長期にわたり留めておくのに重要な役割をしている¹⁴⁾。さらにIL-15は、活性化した表皮内T細胞がアポトーシスに

陥るのも防ぐ役割もする。

それではこのような表皮内T細胞は、どのような機序により病変部に集積するのだろうか？ これに関しては、FDEの病変部が最初外傷や虫刺部などの部位に生じるという臨床的事実に注目する必要がある。一般に、effector-memoryT細胞は、外傷部や感染部に集積し、そこで病原体などの外敵から組織の構築を守るべく機能することが知られている³⁾。恐らくFDEの病変部に認められる表皮内T細胞は、その部分の外傷や感染に伴いその病変部に集積したT細胞ではないかと考えている。

FDEはSJS/TENと違い、原因薬の中止により速やかに軽快する自然治癒傾向の高い疾患である。このことは、FDEの病変部には表皮内T細胞の過度の活性化による組織傷害から表皮の構築を守る何らかの機序が存在する可能性を示している。実際、原因薬剤摂取後のFDE病変部を経時的に生検してみると、CD8⁺T細胞の活性化に引き続き末梢血からCD4⁺T細胞が浸潤してくる。このCD4⁺T細胞が多く集積する病変部ほど表皮の傷害が少ないことから、このようなCD4⁺T

細胞の機能の一つとしてCD8⁺T細胞の過度の活性化を防いでいるのではないかと、この仮説が浮かび上がってくる。この点に関し、我々は誘発24~72時間後に、FDE病変部に浸潤してくるCD4⁺T細胞の中には、FoxP3陽性のregulatoryT細胞(Treg)が多く含まれていることを明らかにしている²⁴⁾。このようにTregが程良いタイミングで病変部に浸潤することにより、FDE病変部は自然治癒に向かうことになる²⁵⁾。

おわりに

FDEを起こす主役であるCD8⁺表皮内T細胞の本来の機能が、皮膚を様々な外敵から守ることだとしたら、それは何と皮肉なことだろうか？ もしそうなら、局所の表皮内T細胞の活性化を過度に抑制することは、生体防御の見地からすれば必ずしも良い事とは言えないことになる。FDE病変部には、我々が明らかにせねばならない謎がまだまだ多く残されている。

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) Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol*, 2007; 17: 201-208.
- 2) Shiohara T: What is new in fixed drug eruption? *Dermatology*, 1995; 191: 185-187.
- 3) Gruber F, Stasic A, Lenkovic M, Brojac I: Postcoital fixed drug eruption in a man sensitive to trimethoprim-sulphamethoxazole. *Clin Exp Dermatol*, 1997; 22: 144-145.
- 4) Asero R: Fixed drug eruptions caused by tonic water. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 198-199.
- 5) Shiohara T, Kokaji T: Polysensitivity in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 1017-1018.
- 6) Verbov J: Fixed drug eruption due to a drug combination but not to its constituents. *Dermatologica*, 1985; 171: 60-61.
- 7) Guin JD, Haynie LS, Jackson D, Baker GF: Wandering fixed drug eruption: A mucocutaneous reaction acetaminophen. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 399-402.
- 8) Kelso JM, Keating RM: Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1171-1172.
- 9) Shelley WB, Shelley ED: Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: Examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 403-407.
- 10) Sigal-Nahum M, Kongui A, Gaulier A, Sigal S: Linear fixed drug eruption. *Br J Dermatol*, 1988; 118: 849-858.
- 11) Senturk N, Yanik F, Yildiz L, Aydin F, Canturk T, Turanli AY: Topotecan-induced cellulites-like fixed drug eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 414-416.
- 12) Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: easily overlooked but needing new respect. *Dermatology*, 2002; 205: 103-104.
- 13) 塩原哲夫: ケブネル現象よりコール現象ならびに類縁現象の関係 —何がその多様性を生み出すか—. *Visual Dermatol*, 2009; 8: 72-77.
- 14) Shiohara T, Mizukawa Y: Recall phenomenon: Some skin-resident cells remember previous insults. *Dermatol*, 2003; 207: 127-129.
- 15) Guin JD, Boder GF: Chronic fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Cutis*, 1988; 41: 106-108.
- 16) Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y: Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2002; 2: 317-323.
- 17) Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, et al: Direct

免疫再構築症候群*

平原 和久*¹, 塩原 哲夫*¹

要約 HIV 感染症に対する HAART 療法は有効な治療法である反面, それによる免疫機能の回復は思いもよらぬ日和見感染症の顕性化を引き起こす。これは免疫再構築症候群 (IRIS) と呼ばれ, HAART 療法を施行した患者の約 20% で生じる。IRIS は, HAART 療法開始前の免疫不全状態で増えていた病原体に対する免疫応答が, HAART 療法により急速に回復する過程で生ずる過剰な炎症反応にほかならない。しかし IRIS は AIDS 患者のみで起こるわけではない。同様の病態は, ステロイドや免疫抑制剤の減量時に引き起こされる多くの感染症でも観察される。IRIS として生ずる疾患は, 帯状疱疹, 非結核性抗酸菌症, サイトメガロウイルス感染症, ニューモシスチス肺炎などの感染症のほか, サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患も含まれる。この病態は, 免疫抑制状態でのみ発症すると考えられてきたさまざまな日和見感染症に対するわれわれの考えに, 大きな転換を促す。

キーワード 再構築症候群, 後天性免疫不全症候群, 帯状疱疹

平原和久, 他: 臨皮 64(5 増): 14-17, 2010

はじめに

近年, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) および HIV (human immunodeficiency virus) 感染症の治療に, 高活性抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) が用いられ, 予後の改善がみられている。しかし, HAART 療法施行後, 免疫能の回復にもかかわらずさまざまな日和見感染症の顕性化が出現する現象が広く知られるようになり, それは免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)¹⁾ という概念で一括されることになった。この概念は当初, HAART 療法施行後の感染症に限られていた。しかし, その後, 同

様の日和見感染症の顕性化がステロイドもしくは免疫抑制剤の減量後や化学療法終了後の免疫回復時にもみられることが明らかになり, これも広義の IRIS と認識されるようになった。われわれが日常診療においてしばしば経験するのは, この広義の IRIS であり, 今やこの概念を理解することなしに, これらの日和見感染の治療を考えることは不可能であるといつて良い。

■■■■

疾患概念

1990 年代後半に HIV に対する HAART 療法が導入されて以来, 重篤な日和見感染は少なくなってきた。しかし HAART 療法を施行した数週~数か月後に, 沈静化していたはずの日和見感染

* Immune reconstitution inflammatory syndrome

¹⁾ Kazuhisa HIRAHARA and Tetsuo SHIOHARA: 杏林大学医学部皮膚科学教室 (主任: 塩原 哲夫教授) Department of Dermatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan (Director: Prof T SHIOHARA)

(論文責任者) 平原 和久: 杏林大学医学部皮膚科学教室 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)

が再び悪化したり、新たな感染症が引き起こされることが知られるようになった¹⁾。これは免疫不全状態で増加した病原体に対する免疫応答が、治療による急激な回復に伴い過度に活性化される結果、炎症反応が引き起こされたものと考えられている。つまり、これまで免疫不全による日和見感染症と見なされていた病態のうち、かなりのものはこのIRISにほかならない可能性が出てきたのである。

HIVは主にCD4⁺細胞に感染するため、HIV感染症が進行するにつれてCD4⁺細胞が減少し、宿主の免疫能は徐々に低下していく。それは病原体に対する免疫応答の低下をもたらすため、HIVは増加する。しかし免疫応答が低下しているため、明らかな炎症反応は起きない。そこに抗HIV薬が投与されるとHIVのウイルス量が減少し、CD4⁺細胞数は増加する。そればかりか、単球やマクロファージ、NK(natural killer)細胞の機能も回復してくる²⁾。それらの回復は、それまで眠っていた病原体に対する免疫応答を目覚めさせる。その結果、それまで増加していた病原体に対して過度の免疫反応—すなわち炎症反応—が生ずることになる。この炎症反応は免疫応答の回復が急激であればあるほど、強く起こる。実際、Shelburneら³⁾はIRISを起こした症例では、抗HIV治療開始後のHIV-RNA量減少が速やかで、顕著であることを報告している。つまりIRISは抗HIV治療の抗ウイルス効果が良好であるときに発症しやすいという、一見矛盾した現象を呈することになる。これこそが、多くの臨床家を惑わす最大のポイントなのである。

本邦におけるIRISの発症頻度は、抗HIV療法を受けた症例の15~25%とされており、かなり高率である。なかでは帯状疱疹が多く、次いで非結核性抗酸菌症やサイトメガロウイルス(cytomegalovirus:CMV)感染症が多いとされている(図1)²⁾。またIRISの対象となる抗原は、ウイルスや細菌、真菌のみならず、腫瘍や外傷、入れ墨なども含まれており、それは極めて多彩な臨床症状をもたらすことになる。

IRISの診断基準として確立されたものはないが、Shelburneら³⁾は診断のポイントを提唱して

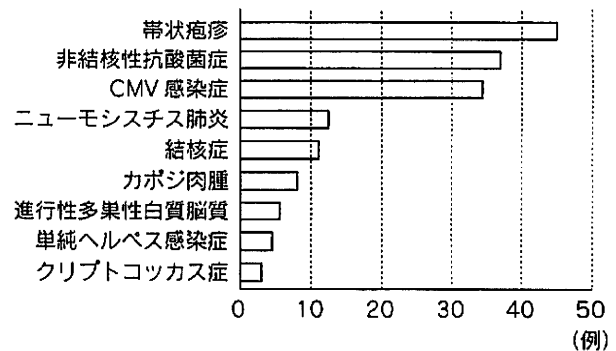


図1 IRISとしてみられることの多い疾患

HIV感染症に対しHAART療法を行った2,018人中176例にIRISが発症した。その疾患の内訳を頻度順に列記した(厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」班。免疫再構築症候群—診療のポイントVer.2より転載)。

いる。① HIVに感染している、② HAART療法の施行後に次の変化がある(治療前値と比較してHIV-1 RNA量が減少、治療前値と比較してCD4⁺細胞数が増加)、③ HAART療法施行後に生じる臨床症状と炎症反応が一致している、④ HAART療法施行後に生じた臨床経過が次の3項目ではない(a. 既に診断されている日和見感染の症状が予測される経過である、b. 新たに診断された日和見感染であるが予測される経過となっている、c. 臨床症状が薬剤の副反応である)。以上のすべてを満たした際にIRISが考えられるとしている。しかし、通常はこれらの検査を余程細かく経時的に行っていなければ、免疫不全による日和見感染症とIRISとを鑑別することは難しい。HAART療法開始後のどの時点で、どの感染症状を生じやすいかはある程度知られており、その発症時期を知っておくことは、IRISの診断に有用といえよう。例えば、安岡⁴⁾はIRISの22例をまとめており、ニューモシスチス肺炎やクリプトコッカス症はHAART療法開始から数週間で発症するのに対し、CMV感染症は数か月後にも発症することを報告し、感染症により発症時期が異なることを指摘している。さらに、帯状疱疹ではHAART開始後4~640日と幅広く、平均190日で発症するとした報告⁵⁾もあり、長期の経過観察が必要である。

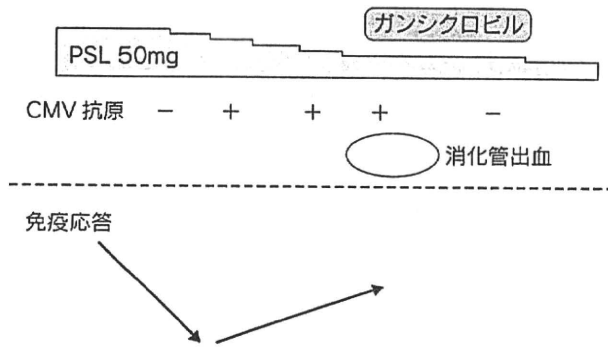


図2 症例1の臨床経過と免疫再構築の関係
SJSに対するステロイド投与中にCMV抗原が出現した。さらに、ステロイドの減量を進めたところ、消化管出血を起こした。



概念の拡大

多くの臨床家にとって、IRISの概念はHIV感染よりむしろさまざまな免疫抑制剤を用いている患者の病態を把握するのに有用である。HIV感染以外でIRISを生じやすいとされるのは、ステロイドや免疫抑制剤、化学療法などの減量時あるいは中止後である。これらの感染症をIRISと診断するのは、HIV感染のようにHAART療法の開始という免疫機能の回復のスタートポイントがはっきりしないため、容易ではない。しかし、免疫抑制剤の減量中止がHAART療法の開始時に相当すると考えると、ある程度HIV感染の際と似たような経過で発症する場合が少なくないことがわかる。そのポイントは移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)の場合には移植時であり、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS)では原因薬剤を中止した時点、あるいはステロイドを減量した時点になる(その理由は後述する)。

次にステロイド減量後、あるいは化学療法後に生じたIRISの症例を呈示する。



症例提示

【症例1】

患者: 81歳, 女性

現病歴: 10月中旬より感冒症状が出現し、近医にて抗生剤とNSAID(nonsteroidal antiinflammatory drug)が処方された。2日後よ

り全身に紅斑を認め、粘膜疹を伴うため当科受診となった。臨床と組織よりStevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson syndrome: SJS)と診断し、発症の2日後よりプレドニゾロン50mg/日にて加療を開始し、症状は落ち着いたかに見えた。しかし、ステロイドを35mg/日まで減量した11月中旬に全血中のCMV抗原が陽性となった。明らかな臨床症状がなく、抗原量も少なかったため、ステロイドの減量をさらに進めたところ、20mg/日まで減量した12月中旬に消化管出血を認め、出血した胃潰瘍部の特殊染色でCMV抗原が陽性となった。

【症例2⁶⁾】

患者: 51歳, 女性

現病歴: 1991年に悪性リンパ腫と診断され、化学療法を施行し、寛解状態であった。しかし、病勢は再び増悪し、2008年12月中旬からESHAP(エトポシド, シスプラチン, シタラビン, ソルメドロール)療法を行った。治療開始10日後には白血球数が300/ μ lまで低下したため、3日後に顆粒球増殖因子(G-CSF)を投与した。約5週間後に白血球数が5,500/ μ lまで回復したが、右下肢に帯状疱疹が出現した。



考 按

症例1, 2ともにIRISとして発症した日和見感染症である。症例1の臨床経過はIRISという概念を知らなければ、ステロイドによる消化管出血と診断し、ステロイドの減量を急ぐことになったはずである。実際、症例1でもCMV抗原が最初に陽性になった時点で、すぐにCMVに対する治療を行わずステロイドの減量を進めてしまったため、消化管出血を起こしてしまったものと考えられる(図2)。このように、ステロイド投与中の日和見感染症に対して、IRISと診断するか否かは治療方針を考えるうえで極めて重要である。IRISの場合には、急激なステロイド減量は症状の増悪や、さらなる症状を引き起こしかねない。

ステロイドを減量するうえで、特に慎重に行うことが必要な代表的な疾患がDIHSである。DIHSは多臓器障害とヘルペスウイルスの再活性化により特徴づけられる疾患であるが、その臨床

経過や検査所見を統合すると、DIHSはIRISそのものであると考えたほうが良いように思われる⁷⁾。興味深いことに、DIHSの発症時にはregulatory T細胞(Treg)が増加している⁸⁾が、同じくIRISの範疇に入る疾患であるサルコイドーシスにおいても同様のTregの増加を認めている⁹⁾。DIHSの原因薬の多くは何らかの免疫抑制作用を有しており、その長期投与は一種の免疫不全状態を引き起こす。この状態での薬剤の中止は、急激な免疫機能の回復をもたらす、ウイルス感染症様の臨床症状を生ずる。このような状態の患者に対する治療として、ステロイドが投与されている場合には、減量は慎重に行われなければならないのは当然であろう。

化学療法施行後にも同様の病態が生じることがある。一般に帯状疱疹は免疫抑制の際に生ずると考えられがちだが、症例2のように、化学療法により白血球が低下した後、それが回復してくる過程(約1か月後)で生じる場合もある。症例2は、化学療法後の白血球数(図3)の回復に一致して発症しているのがわかる。一般的にはIRISとして発症した帯状疱疹は比較的軽症のものが多いとされているが、この症例2はかなり経過が遅延し、皮疹の程度も通常の帯状疱疹を上回るものであった。帯状疱疹に限らず、クリプトコッカス症などの日和見感染症も、生物学的製剤使用後に生ずる¹⁰⁾ことが報告されている。今後、生物学的製剤の使用頻度が増えるに伴い、このような感染症が増え、それと原疾患の増悪との区別がますます困難になることが予想される。実際、われわれも関節リウマチに対して白血球除去療法施行3か月後に、皮膚サルコイド反応と帯状疱疹を相次いで生じた症例を経験している¹¹⁾。この症例では、これらの症状は関節リウマチの再燃と軌を一にして生じており、IRISとして発症したと考えられた。そのため治療として再度、白血球除去療法を施行したところ、関節痛だけでなく皮膚サルコ

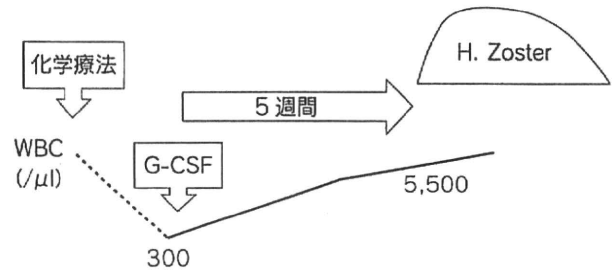


図3 症例2の臨床経過と免疫再構築の関係
化学療法により白血球が低下した。その後、白血球が回復した5週間後に帯状疱疹を発症した。

イド反応としての紅斑も著明に改善した。このような治療の選択は、IRISの概念が頭にあったからこそ、自信を持って行えたものといえる。

おわりに

一般にステロイドや免疫抑制剤の減量中に日和見感染症を生じた場合、免疫抑制状態から早く回復させようと、減量を急ぎがちになる。しかし、IRISとして発症していると考えた場合には、逆に増量するという選択肢もありうる。このようにIRISの概念はさまざまな疾患の診断や治療を行ううえできわめて有用である。今後、生物学的製剤を含め、ますます多様な免疫抑制療法が行われるようになるにつれ、IRISの発症頻度は増加し、複雑化してくると思われる。今、われわれの感染症に対する考えは大幅な変換を迫られている。

文献

- 1) 服部俊夫, 他: J AIDS Research 5: 33, 2003
- 2) 古西 満, 他: BIO Clinica 24: 625, 2009
- 3) Shelburne SA, et al: AIDS 19: 399, 2005
- 4) 安岡 章: 医学のあゆみ 213: 881, 2005
- 5) Tangsinmankong N, et al: J Allergy Clin Immunol 112: 742, 2004
- 6) 堀江千穂, 他: 投稿中
- 7) Shiohara T, et al: Pichler WJ, ed. Drug Hypersensitivity. Karger, Basel, p 251, 2007
- 8) Takahashi R, et al: J Immunol 182: 8071, 2009
- 9) Miyara M, et al: J Exp Med 203: 359, 2006
- 10) Ingram PR, et al: Clin Infect Dis 44: e115, 2007
- 11) 五味方樹, 他: 臨皮 64: 133, 2010

Letter to the Editor

Auto- and cross-induction by betacellulin in epidermal keratinocytes

To the Editor,

Keratinocytes comprise the main cellular component of the epidermis. Their growth is regulated by both positive and negative mediators [1]. Among the most important stimulators of keratino-

cyte proliferation are members of the epidermal growth factor (EGF) family, which comprises EGF, transforming growth factor (TGF)- α , heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), amphiregulin (AREG), epiregulin (EREG), betacellulin (BTC), and neuregulin 1–4 [2]. EGF receptors include ErbB1 (universally referred to as EGFR), ErbB2, ErbB3 and ErbB4. EGF family members may be classified according to their receptor binding capacities. EGF, TGF- α and AREG bind to ErbB1, while HB-EGF, EREG and BTC bind to both ErbB1 and ErbB4.

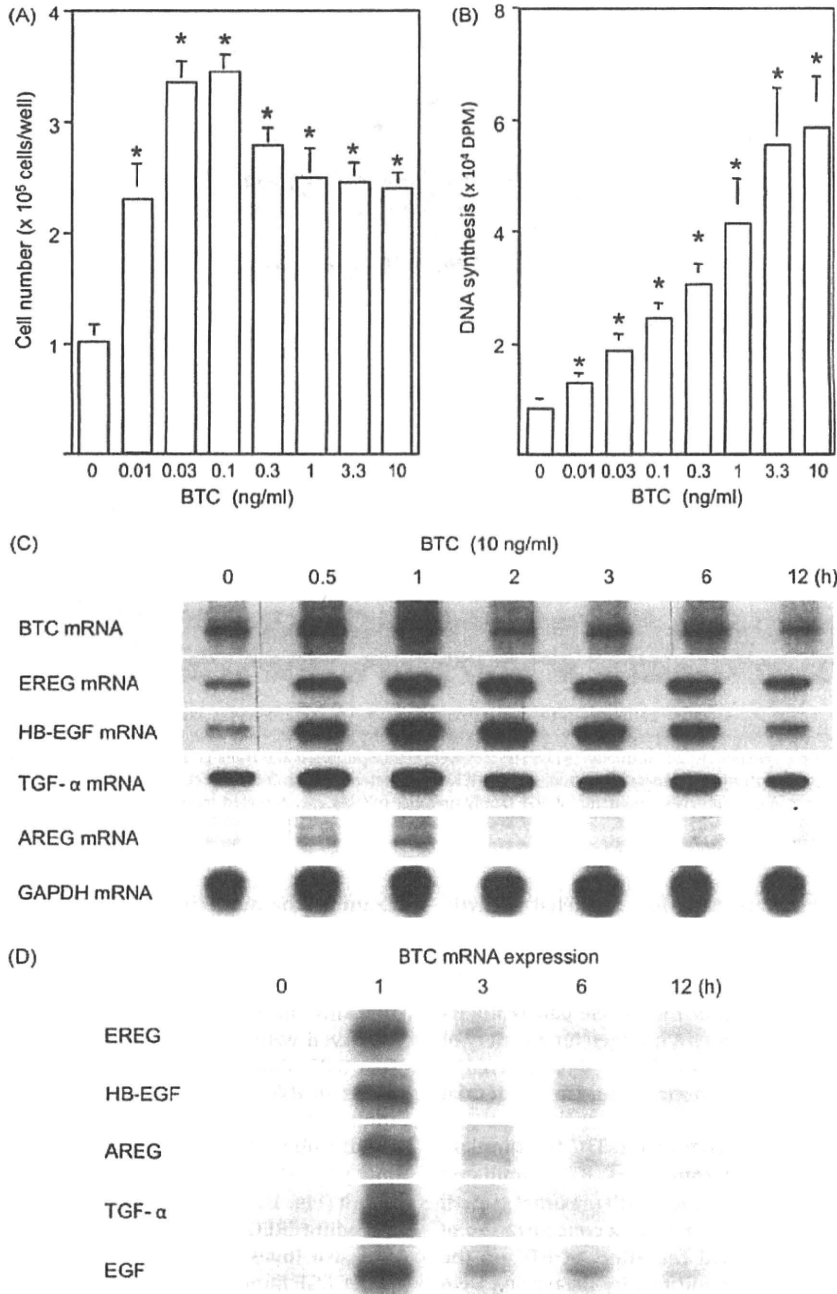


Fig. 1. Effects of BTC on the proliferation of human epidermal keratinocytes. (A) Keratinocytes were seeded to 6-well plates at a density of 2×10^4 cells/well. The next day, the cells were re-fed with fresh medium containing various concentrations of recombinant BTC. Four days later, cells were counted using a hemocytometer. (B) Various concentrations of BTC were added to the medium under confluent conditions. After 24 h, DNA synthesis was measured by ³H-thymidine uptake. Asterisks show a significant difference ($p < 0.01$) from the corresponding control (no BTC). (C) Confluent keratinocytes were incubated with 10 ng/ml BTC or (D) EGF, HB-EGF, EREG, TGF- α and EGF (each at a concentration of 2 nM). Total RNA was extracted at the indicated time points. EGF family mRNA expression was analyzed by multiprobe ribonuclease protection assay.

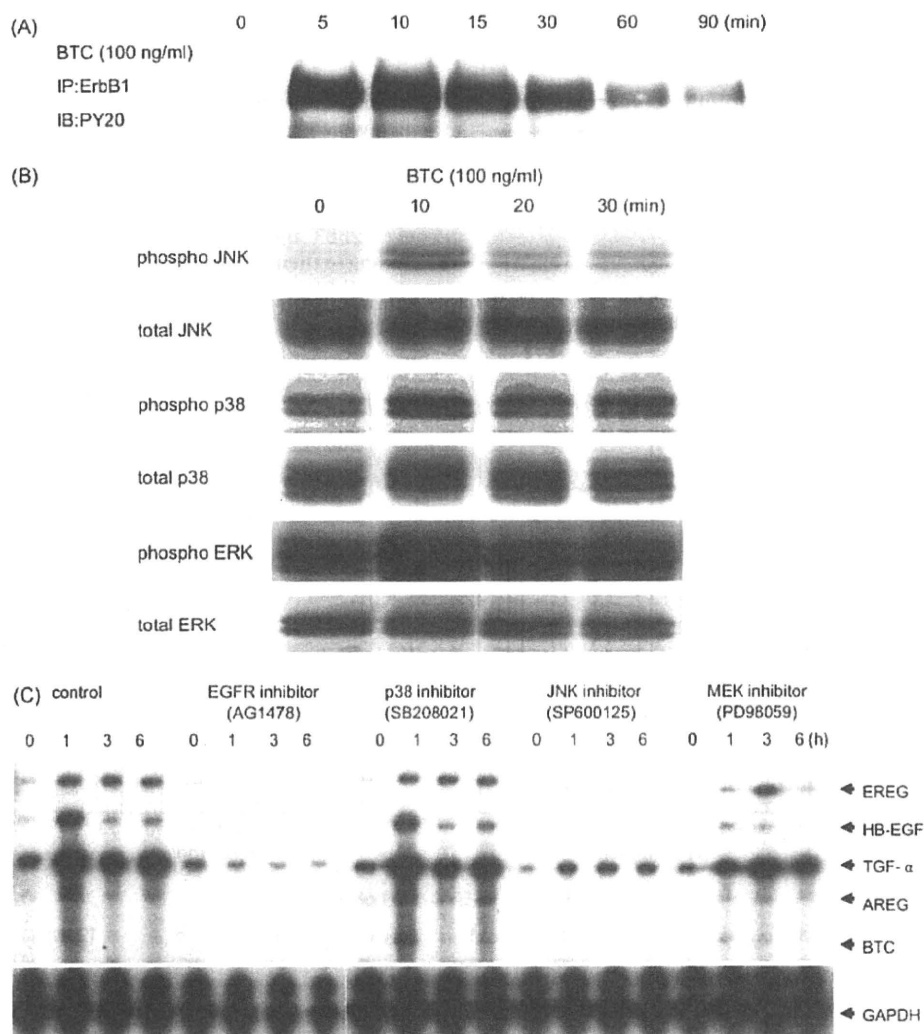


Fig. 2. Involvement of BTC in signal transduction pathway, auto- and cross-induction. (A) Keratinocytes were treated with BTC (100 ng/ml). Cell lysates were immunoprecipitated with an anti-ErbB1 antibody and separated on a 7.5% acrylamide gel by SDS-PAGE. Following transfer to a nitrocellulose membrane, phosphorylated ErbB1 was detected with anti-phosphotyrosine (PY20) antibody. (B) Cell lysates were electrophoresed and transferred to nitrocellulose membrane. Phosphorylation of ERK, p38 and JNK were detected by Western blotting using specific antibodies. (C) NHEK were treated with inhibitors of ErbB1, ERK, p38 and JNK for 1 h prior to BTC treatment. RNA was harvested at several time points. Auto- and cross-induction of EGF family member mRNAs was detected by multiprobe ribonuclease protection assay.

ErbB1 signaling is very important for epithelial growth. Previous reports have shown that TGF- α , HB-EGF, AREG and EREG synthesized and secreted by keratinocytes act as autocrine growth factors [1,3]. BTC was initially purified as a growth-promoting factor from the conditioned medium of the mouse pancreatic β -cell carcinoma cell line [4]. BTC is a potent mitogen for a variety of cell types [4]. Since BTC binds and activates ErbB1, it is expected to be an autocrine growth factor in normal human epidermal keratinocytes (NHEK).

We first tested the ability of recombinant BTC to stimulate NHEK growth under sub-confluent conditions. BTC stimulated NHEK growth in a dose-dependent manner, with maximal growth stimulation (3.5-fold vs. control) occurring at a concentration of 0.1 ng/ml (Fig. 1A). Next, we studied the effect of BTC on the growth of NHEK under confluent conditions by measuring DNA synthesis. In contrast to its effects on sub-confluent cells, BTC dose-dependently stimulated NHEK proliferation up to a concentration of 10 ng/ml (Fig. 1B). These proliferative effects are thus dependent on cell density, and the effective dose is higher in confluent conditions than in sub-confluent conditions. To

examine the autocrine action of BTC in NHEK, we determined the effect of an anti-BTC blocking antibody on NHEK growth. Sub-confluent NHEK were re-fed with fresh medium containing anti-BTC antibody (10 μ g/ml) or normal goat IgG (10 μ g/ml). The blocking antibody reduced DNA synthesis to 80% of the level observed with normal rabbit IgG after a 24 h incubation period ($p < 0.05$, data not shown). This result indicates the autocrine effect of BTC on NHEK growth. To clarify the auto- and cross-induction ability of BTC, we investigated mRNA expression. A multiprobe ribonuclease protection assay revealed that BTC increased the levels of BTC mRNA, with peak induction occurring at 1 h (Fig. 1C). BTC also increased the expression of the mRNAs encoding EREG, HB-EGF, TGF- α and AREG (peak induction at 1 h). We also investigated whether BTC expression is enhanced by other EGF family growth factors. EGF, EREG, HB-EGF, AREG and TGF- α (each at a concentration of 2 nM) increased the expression of BTC mRNA at 1 h (Fig. 1D). These results indicate that BTC is an autocrine growth factor in NHEK that, along with HB-EGF, AR, TGF- α and EREG, forms auto- and cross-induction regulatory networks during NHEK growth.