

Fig. 1: 表皮細胞の組織特異的の自己抗原である細胞外タンパク質、あるいは細胞内タンパクは樹状細胞に取り込まれる

引き起こしてしまうといういわば急性 GVHD と自己免疫疾患の両方の側面を持ち合わせている。

薬疹におけるアレルギー反応は Coombs と Gell のアレルギーの分類によって同様に四つに分類できるが、なかでも遅延型過敏反応である IV 型のアレルギー反応は a から d の四つに細分化することができる<sup>1)</sup>。一つ目の Type IVa は IFN- $\gamma$  といった Th1 サイトカインを産生する CD4+T 細胞が関係する反応で、マクロファージ/単球系の細胞から TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカイン産生を誘導する。Type IVb では IL-4, IL-5 といった Th2 サイトカインを産生する CD4+T 細胞により、好酸球が誘導される薬疹でよくみられる反応である。Type IVc は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による反応で Fas-L, perforin, granzyme といった実際に表皮ケラチノサイトのアポトーシスを引き起こす CD8+T 細胞の反応である。Type IVd は acute generalized eruptive pustulosis (AGEP)、膿疱型薬疹など好中球の遊走を誘導する。それぞれの反応は単独で起こるばかりでなく、これらのうちいくつかと同時に起こり薬疹の病態を形成していると考えられる。とくに TEN では Type IVc の CTL が重要であることが臨床研究からわかっている<sup>2)</sup>。

#### 薬疹における抗原提示細胞の役割

TEN は薬剤と薬剤特異的 T 細胞だけで病態が形成されるわけではない。薬剤によって活性化した T 細胞は薬剤を生体から排除できるわけではなく、表皮のケラチノサイトを傷害することで薬疹という病態を形成している。それに T 細胞は薬剤のみで活性

化するには、抗原提示細胞から MHC 分子上に提示された抗原が必要である。

薬剤のような低分子量の化学物質により皮膚障害が起こる病態として接触皮膚炎がある。接触皮膚炎ではハプテンが皮膚に存在し、樹状細胞が遊走することによって T 細胞に抗原提示すると考えられる。そして、抗原であるハプテンがもともと存在した皮膚へ浸潤し、表皮の障害を引き起こす。それでは薬疹ではどうか。薬疹を引き起こす薬剤の多くは、経口あるいは経静脈的に投与され、血流により全身の臓器へ分布すると考えられる。

薬疹は接触皮膚炎のように実際に表皮自己抗原に薬剤が結合しているから起こるかは不明である。薬疹の場合は、薬剤を用いて動物モデルを樹立することが困難で、接触皮膚炎のように化学物質を用いて誘導できる動物モデルがないが、現時点では T 細胞が表皮傷害性を獲得してからの皮膚障害のメカニズムについて動物モデルを用いることができる。この目的のために表皮にモデル抗原としてニワトリの卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を発現するマウス K5-mOVA と、表皮抗原特異的な T 細胞として OVA 特異的な CD8+T 細胞をもつ OTI というトランスジェニックマウスの 2 種類のトランスジェニックマウスを用いる<sup>3)</sup>。

表皮のケラチノサイトはデスマグレインやケラチンといった特徴的なタンパクを発現している。それらは細胞外タンパク質の場合は、はがれ落ちるなどして、また細胞内タンパクの場合はアポトーシスを起こした細胞が、貪食されることによって樹状細胞やマクロファージといった細胞に取り込まれると考えられる (Fig. 1)

樹状細胞は CD11c を発現する、高い抗原提示能と遊走能をもった細胞である。従来、生体内で T 細胞が、はじめに抗原を認識するのはリンパ節や脾臓といった二次リンパ組織と考えられているが、それが蕁麻疹の病態でもそうであるなら、薬剤がはじめに T 細胞に認識される場所ということになる。

皮膚所属リンパ節の樹状細胞は、皮膚から所属リンパ節に遊走するランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞と、血中由来の樹状細胞がある。炎症が起こる前の状態でこれらの樹状細胞のうち、いずれが表皮自己抗原を提示しているかは *in vitro* の mixed lymphocyte reaction (MLR) で知ることができる。K5-mOVA マウスの皮膚所属リンパ節の樹状細胞をセルソーターで精製したものと CFSE という蛍光色素で標識した OT-I の CD8<sup>+</sup>T 細胞を混ぜて、T 細胞が分裂するかをフローサイトメトリーでとらえることができる<sup>1)</sup>。K5-mOVA の皮膚所属リンパ節へ皮膚から遊走した樹状細胞のみにより表皮特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞が分裂する。血中由来の樹状細胞は分裂がみられないことから、表皮自己抗原は樹状細胞によって炎症がなくてもつねに所属リンパ節に運ばれ提示されていることがわかる。さらに皮膚から遊走する樹状細胞のうち CD103 陽性細胞がおもに表皮の自己抗原を提示していることがごく最近報告された<sup>2)</sup>。つまり表皮自己抗原が樹状細胞によって所属リンパ節へ輸送され、リンパ節で T 細胞に抗原提示されるこの過程のどこかで、薬剤が結合し、T 細胞を活性化する可能性があると考えられる。

#### CTLによる表皮ケラチノサイトの アポトーシス

実際に表皮自己抗原反応性 T 細胞が生体内で起こす免疫反応を解析するために CFSE でラベルした OT-I 細胞を K5-mOVA マウスに移入すると、移入後 24 時間から皮膚所属リンパ節で分裂し始め、12 時間の時点では腸間膜リンパ節や、表皮抗原を発現しないマウスでは分裂がほとんどみられないにもかかわらず、皮膚所属リンパ節では細胞分裂が検出できる<sup>3)</sup>。そしてこれらの細胞は CD44 を強く発現し、CD45RB の発現が下がった活性化 T 細胞であり、移入後 7 日目には皮膚へ浸潤しアポトーシスを誘導する。表皮特異的な CD8<sup>+</sup>T 細胞はリンパ節で樹状細胞により提示される表皮自己抗原により活性化分裂し、表皮へ浸潤し、ケラチノサイトのアポトーシスを起こすことから、蕁麻疹で表皮を傷害するメカニズムとして CD8<sup>+</sup>T 細胞が関与していることを示唆して

いる。

ここで重要なのはどんなにたくさんの細胞傷害性をもつ T 細胞が存在しても、表皮細胞のアポトーシスは軽度で、TEN でみられるような全層性表皮壊死は発症しないことである。TEN でも皮膚に浸潤している T 細胞は少数であることが知られる。つまり TEN の発症には他にに重要なメカニズムが関わっていることが示唆される (Fig. 2)。

そのメカニズムは放射線照射マウスやスードマウスという T 細胞がないマウスを用いることがきっかけで明らかとなった。このような特殊な環境に表皮特異的 T 細胞を移入することで、TEN の特徴である、全層性の表皮壊死が起こることから、正常の免疫系には T 細胞の活性化を抑える T 細胞がいることが示唆された。さらに、ここまで紹介した動物モデルは T 細胞を移入することで病気を発症するものであるが、自己免疫疾患という形で TEN を自然発症するダブルトランスジェニックマウスを作製することができた。K5-mOVA と OT-I のダブルトランスジェニックマウスを作製し、ここで非常に対照的な二つのマウスを樹立した<sup>4)</sup>。胸腺をもつマウスでは TEN は発症しないが、胸腺のないスードマウスとして作製すると TEN を自然発症するという大変興味深いものであった。

#### TEN における制御性 T 細胞の役割

胸腺のないマウスで TEN が発症することから、胸腺依存性につくられる細胞が TEN の発症を強力に抑えていると考え、胸腺由来の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 制御性 T 細胞 (regulatory T cell, Treg) の役割に着目した。この細胞は誘導可能な Tr1 細胞と区別して naturally occurring regulatory T cell ともよばれる。Treg は細胞間の接触により自己に対する免疫寛容を誘導し、胸腺由来の T 細胞で、恒常的に CD25、cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) を発現し、転写因子である Foxp3 が key regulator であることが明らかになっている<sup>5)</sup>。TEN を自然発症するダブルトランスジェニックマウスでは、すべてのマウスが生後 8~12 週で TEN を発症するが、TEN を発症しないマウスの CTL 以外の細胞を生後 10 日に移入しておくことで TEN を回避できる。この TEN を回避する細胞から CD4 あるいは CD25 陽性細胞を除去して移入すると、TEN は回避されずほとんどのマウスで TEN の発症がみられたことから TEN の発症を回避するには Treg が不可欠であるとわかった。さらに興味深いことに通常では TEN を発症し

## Pathomechanisms of Toxic Epidermal Necrolysis

Hiroaki AZUKIZAWA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Dermatology, Course of Integrated Medicine,  
Osaka University Graduate School of Medicine  
2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan*

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a severe acute exfoliative skin disease characterized by detachment of large epidermal sheets as a result of massive keratinocyte apoptosis. Although TEN is mainly caused by drugs in the same manner as maculopapular rash and erythema multiforme, the major factor determining the severity of skin damage remains unknown. Currently, TEN can be reproduced by transgenic mice expressing a combination of a model antigen in the epidermis and its specific CD8<sup>+</sup> T cell receptor, indicating that cytotoxic T lymphocytes (CTL) play a major role in inducing TEN. Since CTL is activated by the antigen-presenting cell, especially by dendritic cells (DC), epidermal self-antigen might be involved in the priming of drug-specific CTL through cross-presentation of epidermal antigen by skin migratory DC. Moreover, this animal model provided a new aspect to understand the underlying pathomechanisms of TEN, especially for involvement of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell (Treg) dysfunction. A recent report demonstrated that profound Treg dysfunction is associated with the acute stage of TEN, although Treg is a frequent finding in normal peripheral blood specimens. These findings suggest that the severity of epidermal damage might be determined by the level of Treg dysfunction in suppressing excess activation of drug-specific CTL.

(J Environ Dermatol Cutan Allergol.1 (3) : 137-142, 2010)

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, cytotoxic T lymphocyte, regulatory T cell, drug hypersensitivity, animal model

◇薬疹—2010&lt;臨床例&gt;—⑫

## 皮膚浸潤 CD4 陽性細胞中に HHV-6 抗原を証明しえた drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)

藤山 俊晴\* 渡邊 佑子\* 橋爪 秀夫\*

### Key words

drug induced hypersensitivity syndrome, ヒトヘルペスウイルス6型, multiplex PCR

### 症例のポイント

- ・近年、多数の症例が報告されている重症薬疹の drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) であるが、その病態はいまだ不明な点が多い。
- ・DIHS の特徴として、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) の再活性化があげられるが、これがどのように病態生理に関わっているのかわからない点が多い。
- ・自験例はカルバマゼピン内服後に発症した DIHS の典型例であった。
- ・DIHS の典型例である自験例において、皮膚浸潤 T 細胞を培養したところ、培養細胞中に HHV-6 の抗原と DNA が確認された。

症例 25歳、女。

初診 2009年4月。

家族歴 特記事項なし。

既往歴 2007年より解離性健忘にて精神科で加療を受けていた。

現病歴 2009年3月中旬よりカルバマゼピンの内服を開始したところ、内服14日後より全身に痒痒を伴う皮疹が出現した。同剤の内服を中止したが改善が乏しく、発熱やリンパ節腫脹も出現したことから当科を紹介された。

初診時現症 39℃の発熱と、顔面に紅斑および

著明な浮腫がみられた。上眼瞼内側および上口唇三角部の潮紅は、その周囲に比べて軽度で、口囲には漿液性丘疹が散在していた。体幹・四肢に痒痒性紅斑が拡がり、紅皮症を呈していた。両側頸部、腋窩および鼠径リンパ節は有痛性に腫脹していた(図1, 2)。

### 血液検査所見

WBC 18,700/ $\mu$ l (異型リンパ球40.3%), AST 43 IU/l, ALT 25 IU/l, ALP 673 IU/l,  $\gamma$ -GTP 19 IU/l, CRP 0.75mg/dl (2009年4月中旬)。血清HHV-6DNA：陽性(PCR法 2009年4月下旬)。血清ウイルス抗体価：HHV-6 IgM <10倍, HHV-6 IgG 10倍, HHV-7 IgM <10倍, HHV-7 IgG <10倍 (2009年4月中旬)。HHV-6 IgM 10倍, HHV-6 IgG 2,560倍, HHV-7 IgM <10倍, HHV-7 IgG 640倍 (2009年4月下旬)。カルバマゼピンDLST 637% 陽性 (2009年7月下旬)。

### 病理組織学的所見

4月中旬に施行した体幹紅斑部の皮膚生検組織では、表皮内に軽度のリンパ球浸潤がみられ、表皮真皮境界部には空胞変性がみられた。真皮上層の血管周囲にリンパ球が浸潤していた(図3)。

### 鑑別診断

発熱および全身の皮疹、末梢血中の異型リンパ球などからは種々のウイルス感染症が考えられた。

\* Fujiyama, Toshiharu/Watanabe, Yuko/Hashizume, Hideo (准教授)

浜松医科大学皮膚科学教室(〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1)

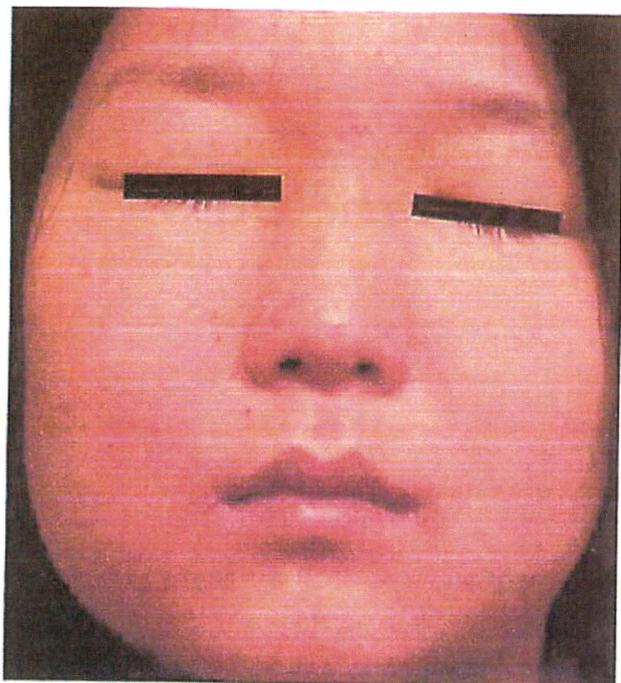


図1 顔面は発赤し、眼周囲を中心に腫脹している。

また顔面の浮腫性と紅斑、背部の掻破痕に一致した皮疹からは皮膚筋炎も鑑別にあがった。しかし、カルバマゼピン内服2週間後に出現し、内服中止後も遷延する全身性の紅斑で、発熱、肝機能障害、異型リンパ球の出現、リンパ節腫脹、HHV-6の再活性化などが確認され、「薬剤性過敏症候群診断基準2005」の主要所見7項目をすべて満たし、典型的なDIHSと診断した。

#### 皮膚浸潤Tリンパ球の解析

皮膚生検組織を1~2mm角程度に細切して、Dynabeads CD3/CD28 T cell expander (Invitrogen Dynal社)とIL-2 50単位/mlを添加したcRPMI 1,640培養液にて培養し、皮膚組織から漏出する皮膚浸潤リンパ球を増幅して解析を行った(本手技の詳細は執筆中)。培養細胞のHHV-6抗原に対する抗体(Argene社)を用いた免疫染色ではCD4<sup>+</sup>細胞中にHHV-6抗原が陽性であった(図4)が、CD8<sup>+</sup>細胞には同抗原を認めえなかった。この培養細胞より抽出したDNAの各種ヘルペスウイルスの検出を目的としたmultiplex PCRにてHHV-6のDNAが検出された。一方、HHV-6の再活性化をみなかったStevens-Johnson症候群患者の皮

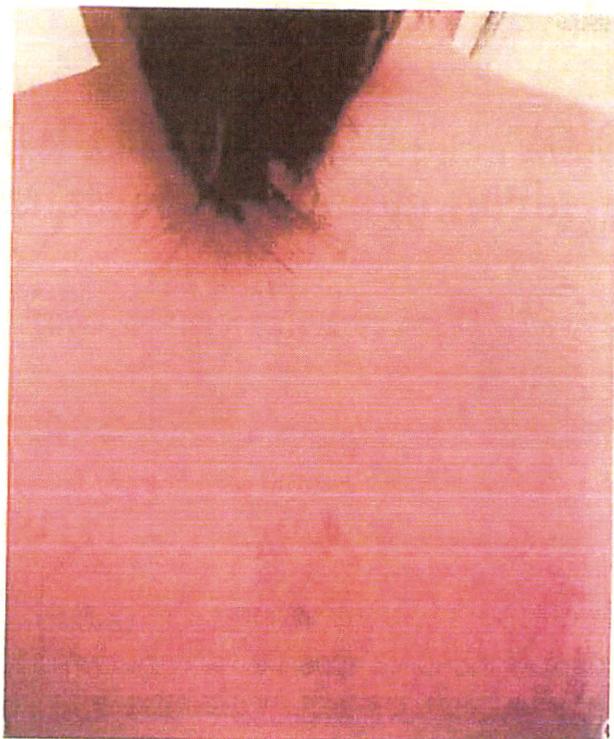


図2 全身にびまん性の紅斑がみられ、一部は掻破痕に一致した紅斑がみられる。

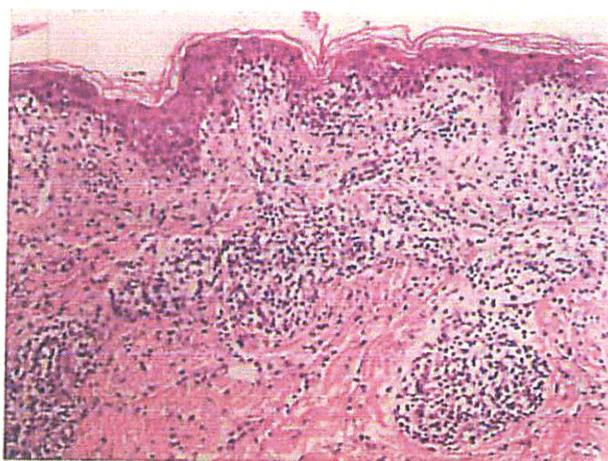


図3 表皮真皮境界部に空胞変性がみられ、真皮血管周囲には稠密なリンパ球浸潤がみられる(H-E染色、×200)。

膚より同様の方法で採取したリンパ球を対照として用いたところ、こちらではHHV-6のDNAは検出されなかった(図5)。

#### 臨床経過

カルバマゼピンによるDIHSと診断し、プレドニゾロン40mg/日で内服を開始した。内服後は、

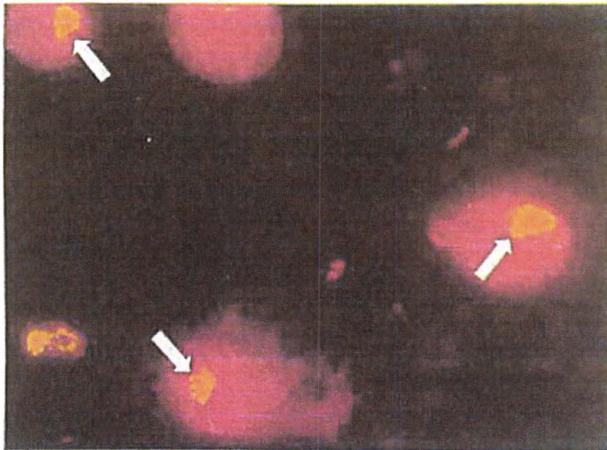


図4 培養細胞の蛍光抗体染色像. CD4(PE)とHHV-6(FITC)の二重染色. 紅色の細胞内に橙緑色のHHV-6抗原(矢印)が陽性である.

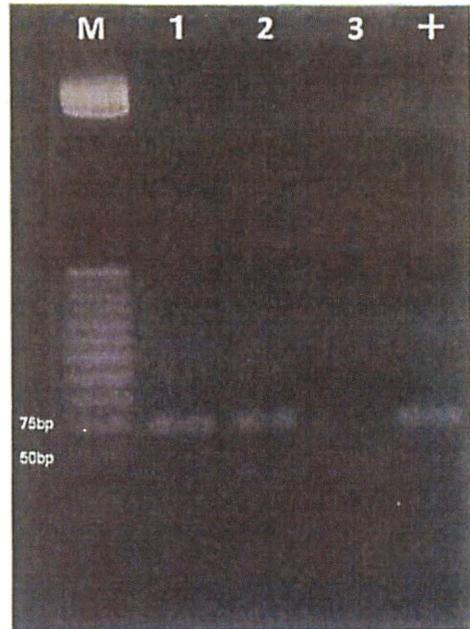


図5 HHV-6 DNAのmultiplex PCR法. 1は自験例皮膚由来培養T細胞, 2は自験例皮膚由来培養CD4陽性T細胞, 3はStevens-Johnson症候群患者皮膚由来T細胞, +はHHV-6の陽性コントロールである. 1, 2, および+で68bpにバンドを認めHHV-6 DNA陽性であった.

皮疹, 発熱, リンパ節腫大等は改善傾向を示した. 血液検査ではプレドニゾン内服4~5週後に肝機能の一過性再増悪がみられた. 微熱や悪心・嘔吐といった消化器症状が6カ月以上にわたって持続し, 本症との関連が疑われたが, 対症療法のみで次第に改善し, プレドニゾンを漸減した(図6).

考 按

DIHSの疾患概念が広く知られるようになり, 多くの症例報告がなされているが, DIHSの病態生理については, 未解明な点が多い. HHV-6の再活性化は「薬剤性過敏症候群診断基準2005」の主要項目にも含まれているが, HHV-6の再活性化例において重症化する例が多いということが知られている以外, その意義に関してはいまだ定説がない.

自験例は, 皮疹, 臨床経過, 検査所見等より, 典型的なDIHSであった. 今回われわれは, その典型的な1症例において, 独自の方法で皮膚に浸潤

したT細胞を培養し, CD4<sup>+</sup>T細胞中にHHV-6抗原とDNAを確認した.

われわれは過去にDIHSの10例において発症早期にCD11b<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>, CD19<sup>-</sup>の

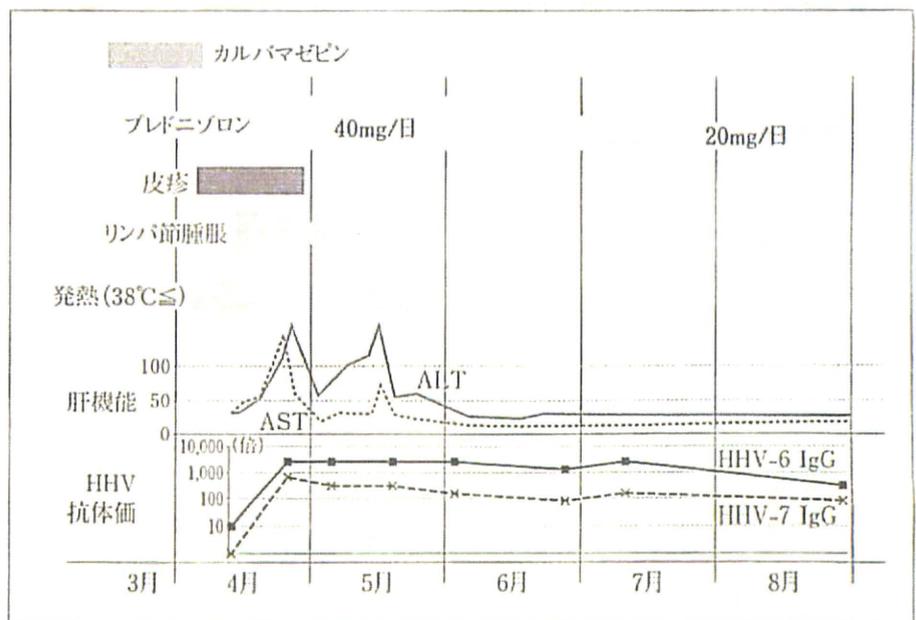


図6 臨床経過

骨髓単球系前駆細胞と考えられる細胞が末梢血液中に出現し、この細胞中にHHV-6抗原が陽性であること、さらに同時期の末梢血中CD3<sup>+</sup>のT細胞ではHHV-6抗原は陰性であったことを報告している<sup>1)</sup>。

HHV-6はマクロファージのほか、骨髓前駆細胞にも潜伏感染していることが知られている<sup>2)</sup>。Takemotoらは*in vitro*の実験で単球より樹立した樹状細胞がHHV-6をCD4<sup>+</sup> T細胞に感染させることを示している<sup>3)</sup>。

これらの結果を踏まえると、DIHS早期に末梢

血液中に出現する骨髓単球系前駆細胞がHHV-6のreservoirとして働き、皮膚浸潤CD4<sup>+</sup>細胞に感染させている可能性を考えている。

今回は、典型的なDIHSの1例を検討したが、他の症例でも同様に皮膚浸潤CD4<sup>+</sup>細胞にHHV-6が感染しているか検証する必要がある。

<文 献>-----

- 1) Hashizume, H. et al. : Br J Dermatol 161 : 486, 2009
- 2) Luppi, M. et al. : J Virol 73 : 754, 1999
- 3) Takemoto, M. et al. : Virology 385 : 294, 2009

## 特集II

## 薬剤アレルギーの診断と治療の進歩

## 重症薬疹の治療\*

橋爪秀夫\*\*

**Key Words :** Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug-induced hypersensitivity syndrome, therapy

## はじめに

おそらく医師のだれもが経験する医原性疾患は薬疹であろう。原因薬剤を中止し、たとえ炎症症状が強い場合であっても、少量のステロイド薬によって速やかに治癒せしめることが多いため、薬疹は煩わしいが、重篤な疾患と捉えられていないかもしれない。しかし、稀ではあるが、治療に難渋する重症薬疹が存在する。Stevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson症候群; SJS)、中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis; TEN)および薬剤過敏性症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)の3疾患である。これらは、臨床像は異なるが、いずれも原因薬剤を中止しても進展し、ときに命を脅かし、後遺症をもたらすことが少なくない点で共通している。したがって、薬疹に遭遇した医師の責務は、診断と薬剤の中止だけでなく、それがこれらの重症薬疹へ進展するか否かを見極めること、そして適切な処置を講じることにある。これらの重症薬疹は年間100~120例ほど発症し、不幸にもその約1割は亡くなるといわれている。この不条理に対して、われわれは叡智を集め、立ち向かなければならない。

薬疹は、薬剤に対するT細胞の免疫学的反応

であると考えられているが、明らかではない点も多い。これまでは、その発症を予測し、重症化を予見するための十分な情報の蓄積がなかった。しかし最近、重症化する薬疹の機序解明にかかわる重要な報告が続いている。本稿は、新たな知見を通してみえてくる病因論から、重症薬疹の治療を科学的に検証してみる。

## 薬疹の診断と原因薬剤の推定

薬疹と診断するか否かは、すなわち原疾患の治療を中止するか否かということの意味するため、慎重かつ確実な診断が望ましい。原因薬剤を推定する検査法としては、薬剤の貼布試験、薬剤によるリンパ球刺激試験、内服試験などがある。しかし、いずれもある程度の時間や患者側の条件が揃わなければならず、すぐに中止すべき原因薬剤を特定するという治療上の目的にかなわない。投与されている薬剤の薬疹の頻度や、その皮疹の臨床像、組織像をこれまで得られている情報と照らし、薬歴やアレルギー歴などの情報を含めた上で、総合的に判断して原因薬剤を推定することになる。薬疹の発症メカニズムとして、ハプテン説が広く信じられている。薬剤の多くは低分子物質で、それ自体免疫原性を持たないから、抗原として認識される場合は、自己の蛋白と結合して、自己蛋白-薬剤複合体(ハプテン抗原)を新たな抗原として認識されるという考えである。この場合、通常の抗原認識

\* Therapy for severe drug adverse effects.

\*\* Hideo HASHIZUME, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学医学部皮膚科学教室(〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1); Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-3192, JAPAN

表1 重症薬疹と遺伝子との関連

原因薬剤	関連遺伝子	文献
カルバマゼピン	TNF- $\alpha$ プロモーター	Primohamad, et al. Neurology, 2001
カルバマゼピン	HLA B1502	Chung, et al. Nature, 2004
カルバマゼピン	HLAと関連なし	Alfirevic, et al. Pharmacogenetics, 2006
カルバマゼピン	HLAと関連なし	Kano, et al. Acta Derm Venereol, 2007
カルバマゼピン	HLAと関連なし	Kashiwagi, et al. J Dermatol, 2008
スルフォナマイド	アセチル化酵素	Spielberg, et al. J Pharmacokinet Biopharm, 1996
サラゾスルファピリジン	アセチル化酵素	Otani, et al. Br J Dermatol, 2003
アバカビル	HLA B57	Hetherington, et al. Lancet, 2002
アバカビル	HLA B5701	Martin, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2004
アバカビル	HLAと関連なし	Sun, et al. Antimicrob Chemother, 2007
アロプリノール	HLA B5801	Hung, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2005

と同じプロセスを経るため、感作までに少なくとも100時間以上を要する。未感作の薬剤によって薬疹が起こるとすれば、理論上少なくとも発症までに5日間は必要である。最近、より短時間に反応するハプテン化抗原認識以外のメカニズムも存在することが明らかになった。これも薬疹の発症に重要であることは明らかであるが、臨床的にも薬剤内服後7日目から14日目の間に薬疹が発症する場合は圧倒的に多いことから、このハプテン化抗原認識が薬疹における主要な機構であることは疑いない。したがって、薬歴を知ることは薬疹の診断において、特に原因薬剤を推定する際に重要なポイントである。発疹が出現の1週間ないし2週間前に投与された未感作の薬剤は、原因薬剤の可能性が高く、逆に発疹が出現する1~2日前から内服してもそれが感作薬剤でなければ、原因薬剤の可能性が薄くなる。

薬剤添加によるリンパ球増殖反応は、薬疹発症中にも解析可能な検査で、原因薬剤の推定に有用である。皮膚の炎症が高度の場合は、非特異的な陽性所見がみられることがあるため、解釈に注意する必要がある。原因薬剤の推定は、検査だけに頼らず、経過や皮疹のタイプ、組織型など総合的に判断することが重要である。

### 重症薬疹とHLA

ある特定の個体にしか発症しないという薬疹の特徴から、遺伝子の個体差と薬疹発症との関連が注目されていた。特に、T細胞活性化に重要な分子であるHLAが、薬疹の発症になんらか

の役割を演じている可能性が示されている(表1)。特筆すべきは、漢民族におけるカルバマゼピンによるSJS/TENの発症者が圧倒的な有意差をもってHLA B1502保有者に多いという報告である<sup>1)</sup>。これを受けて、FDAは本ハプロタイプの所有者におけるカルバマゼピンの投与を警告し<sup>2)3)</sup>、わが国においても、同内容を含むように、添付文書が2008年4月に改訂された。しかし、B1502保有率が1%に満たないわが国においてもカルバマゼピン薬疹は少なくないため、発症に関与する他の因子の重要性が想定される。

### 炎症の鎮静化の方法論

重症薬疹のために皮膚または他臓器に高度の炎症を認める場合は、ステロイドの全身投与以外にも、血漿交換、大量ガンマグロブリン投与療法(IVIG)など、炎症を鎮静化させるさまざまな工夫が試みられている。その結果、重症薬疹の種類により、これらの治療反応性が異なることが、経験的に明らかになってきた。おそらく、この反応性のdiversityは、それぞれの治療法の作用点の違いに由来する。それぞれの薬疹発症メカニズムに照らし合わせて、種々の治療における作用機序を考えてみる。

### SJS/TEN

#### 1. 病因メカニズム

SJS/TENは、表皮細胞障害を病理学的特徴とする薬疹であり、重症度の軽重はあるが、病因に関して両者の本質的な違いはないと理解されている。SJSは臨床的に類円形の紅斑が多発し、

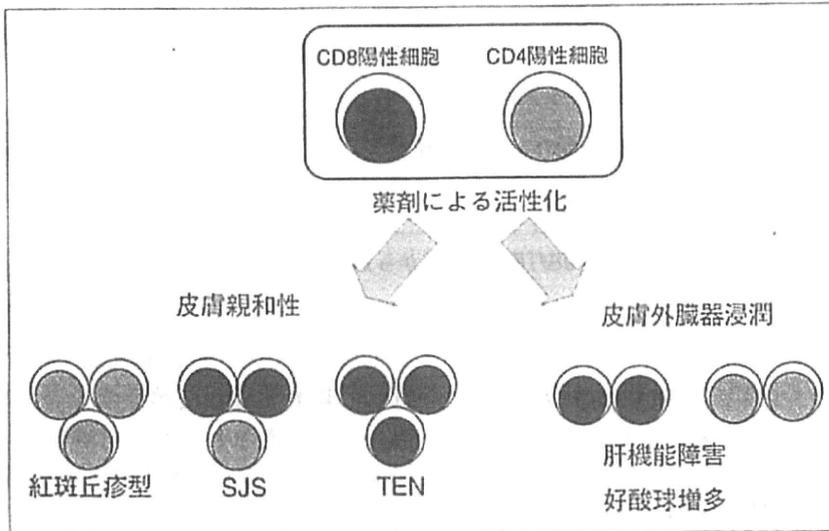


図1 SJS/TENにおける病因細胞

薬剤によって活性化をうけたCD4陽性細胞およびCD8陽性細胞の臓器への指向性と、細胞傷害性の程度によって、臨床症状がかたちづけられる。

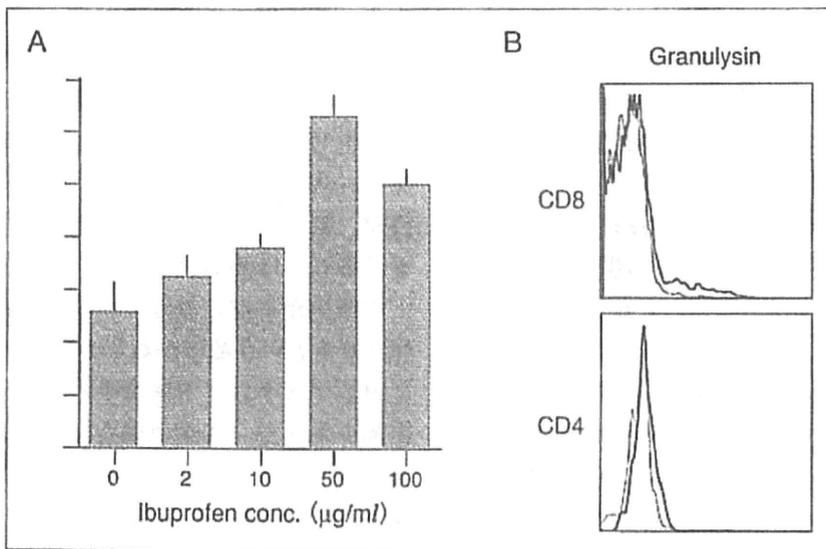


図2 イブプロフェンによるSJSの皮膚浸潤T細胞の特性

皮膚部浸潤細胞を抗CD3/CD28抗体とIL-2添加培養液によって増殖させてから、イブプロフェン刺激による増殖性(A)と、グランニューライシンの発現(B)を調べた。

典型例では中央の表皮壊死が進行して水疱化またはびらんを呈し、標的状と形容される皮疹が特徴的である。表皮壊死が体表面積の10%を超えるとTENと呼ばれる<sup>4)</sup>。TENの典型例では、SJSが紅斑を主体とした病変であるのに対し、あまり炎症を伴わずに、広範囲にシート状の表皮壊死を起こして、熱傷様に大きなびらんを形成する。両者ともに高率に眼瞼結膜および口腔粘膜や鼻粘膜などの病変を合併し、その疼痛が患者を苦しめる。SJS/TENの病因細胞は、薬剤特異

的T細胞であり、CD4陽性およびCD8陽性のものを種々の程度に混じている(図1)<sup>5)6)</sup>。細胞障害活性を有するCD8陽性細胞が多いほど、表皮壊死が顕著で重症化する<sup>7)8)</sup>。SJS/TEN水疱内浸潤細胞はCD8陽性細胞が多く<sup>9)10)</sup>、細胞傷害性分子またはそれにかかわる分子であるパーフォリン、グランニューライシン<sup>11)</sup>(図2)およびFasリガンド(L)を発現していることから、水疱形成や表皮壊死においてCD8陽性細胞は重要な役割を演じている。NK細胞やCD8陽性細胞だけでなく、皮

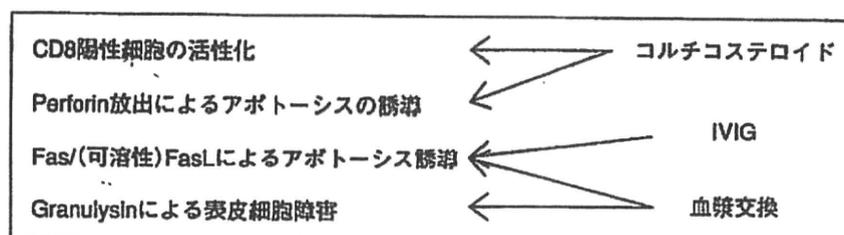


図3 SJS/TENの病因から治療を考える

膚に浸潤するCD4陽性リンパ球はパーフォリンやグラニューライシンを産生しており(未発表データ), 細胞障害活性を示唆する。これらの分子は標的細胞の膜を直接障害し, 他の分子を介して, 標的細胞のアポトーシスを誘導する。また, T細胞の表面に発現するFasLは, 直接またはマトリックス・メタロプロテナーゼによって切り出され可溶性FasLとなって, 表皮細胞上のFas抗原に結合して, アポトーシス誘導のシグナルが伝達される<sup>12)</sup>。これらのCD8陽性細胞およびCD4陽性細胞の活性化の抑制, 種々の細胞傷害性分子の低下は, 本症に対する理論的な治療戦略となる。

## 2. SJS/TENの治療戦略

これまで施行されてきた種々の治療は, どこを作用点としているのであろうか(図3)。ステロイドの全身投与は, SJSにおいてもTENにおいても頻用される治療である。コルチコステロイドは, CD8陽性細胞およびCD4陽性細胞の活性化を抑制し, 炎症性サイトカインの産生や細胞傷害性分子の産生も抑制する。特に紅斑の強いSJSにおいて, ステロイド療法はきわめて有効であるが, これに対して, 表皮壊死の進行したTENにおけるステロイドの有効性については議論がある<sup>13)</sup>。一方, 血漿交換療法は, 病的液性因子である可溶性FasLやグラニューライシンを除去することによって, 病気の進行を抑制すると考えられる。厳密なコントロールスタディは存在しないが, 進行したTENに対しても比較的すみやかな病勢の抑制効果が認められるという報告が多い<sup>14)</sup>。可溶性FasLやグラニューライシンは分子量が小さく, 40kD以上の蛋白除去に有用な二重濾過膜法による血漿交換は, 理論的には有効性が乏しいと思われるが, 現時点では単純血漿交換と同程度の頻度で行われており, 両者における有効率の差は認められていない。IVIGは, SJS/

TENの治療として保険審査上, 容認されたため, 社会的にも浸透した治療法となった。これは病因の一つであるとされる可溶性FasLに対する中和抗体による抑制効果<sup>12)</sup>や, まだ機序は十分に明らかにされていないが, 他の疾患でも認められている抗炎症効果によるものを期待している。

## 3. 治療におけるコントラバシー

SJS/TENの治療に関して, いくつかの議論がある。第一に, ステロイド治療が本当に有用かという問題である。特に, TENは熱傷と非常に類似した臨床像を呈し, 皮膚の生理的バリア崩壊が生じている。この劣悪な感染防御態勢に加えて, ステロイドによってもたらされる易感染性が, 致命的な敗血症をもたらす危険性を増加させることは想像に難くない。実際, ステロイドの使用が本症に無効である, または予後を悪化させるという報告があり<sup>13)15)16)</sup>, これまでTENに対してステロイド治療を行ってきた臨床医に衝撃を与えた。近年の調査によると, とくに早期TENにおけるステロイド全身投与は, 効果的であるという統一した結果であり<sup>17)</sup>, 少なくともSJSおよび早期TENにおいては, ステロイド治療を行うべきであるというコンセンサスが成立している。

さまざまな炎症性疾患に対して, IVIGが試みられ, 奏効したという報告が相次いでいる。SJS/TENに対しても, IVIGが試みられ, 当初は奏効したという報告が多かった。しかし, 最近IVIGの効果は一過性にすぎないという報告が相次いでおり<sup>18)</sup>, その効果に疑問符がうたれている。本療法の主な作用機序は, 病因に関与する可溶性FasLの免疫グロブリン製剤に含まれる中和抗体による失活と考えられている<sup>12)</sup>。しかし, 可溶性FasLは実験的には表皮細胞障害をもたらすが, 生体内に存在する濃度がそれほど高くなく, 病

因の主体ではない可能性から<sup>11)</sup>、本療法の科学的根拠が揺らいでいる。表皮障害活性の強いグラニューライシン濃度は、SJS/TENの場合桁外れに高いことが判明し<sup>11)</sup>、病因として、また早期診断のツールとしても<sup>18)</sup>、クローズアップされている。

#### 4. SJS/TEN治療の現在のコンセンサス

SJSおよびTENの早期病変においては、中等量または大量のステロイドの全身投与が第一選択で、ステロイドパルス療法もその選択肢の一つといえる。ただし、進展したTENではステロイド投与の是非は個々の病勢や病態を考慮して行うことが必要であろう。TENにおけるIVIGは単独ではその効果が疑問視されているが、ステロイド投与に併用すると効果的であるという報告が多い。血漿交換療法の有効性を確認した報告が蓄積されており、最近わが国でも、よく用いられる治療となってきた<sup>14)</sup>。

### DIHS

#### 1. 病因メカニズム

DIHSは抗けいれん剤を代表とする限られた薬剤による、発熱と顔面の浮腫および紅皮症様の皮疹、リンパ節腫大、末梢好酸球増多、異型リンパ球の出現、肝や腎などの皮膚外病変に特徴づけられる重症薬疹の一型であり<sup>19)</sup>、その診断基準が策定されている(表2, 図4)。近年、経過中にヒトヘルペスウイルス(HHV)-6またはHHV-7, サイトメガロウイルス(CMV)の再活性化が高率に認められることが判明し<sup>20)</sup>、またこのウイルス再活性化が疾患そのものの予後に影響を与えることがわかってきた<sup>21)</sup>。病初期に薬剤特異的CD4陽性細胞を主体とする活性化が生じた後、HHVが再活性化して、ウイルス特異的なCD8陽性細胞の活性化とともに多臓器病変が進行するという炎症の二峰性パターンが典型的である<sup>19)22)</sup>。このようなダイナミックな免疫応答がなぜ起こるのかという点については、まだ謎が多い。Takahashiら<sup>23)</sup>は、DIHSの経過中に制御性T細胞が増加し、深い免疫抑制状態が誘導される可能性を実験的に示し、この制御性T細胞のカイネティクスが、DIHSの免疫変調に関与している可能性を述べている。われわれは、DIHSの病初期に、HHVのリザーバーとして知られている単球・骨髄球前駆細胞が、一過性

に循環することを見出しており<sup>24)</sup>、この現象がHHVの再活性化に関与すると考えている。

#### 2. 治療の目的と方法

本疾患の特徴である二峰性の炎症を想定して、病勢をコントロールすることが目標となる(図4)。ステロイドの全身投与が抗炎症目的で用いられるが、通常の薬疹とは異なる経過をとることから、減量に関しては注意を払う必要がある。すなわち、通常の薬疹のときのように、最初の炎症の波の鎮静化に伴ってステロイドの減量を始めてしまうと、遅れて生じる2つ目の炎症が急激に出現する。したがって、本症の治療ポイントは、臨床経過や原因薬剤から、早いうちからDIHSである可能性を吟味し、強く疑われる場合には、ステロイド減量は注意深く緩徐に行う必要がある。第一と第二の炎症の波の谷間で、HHV-6の再活性化が起こり、その後他のHHVも次々に起こってくる。特に、病原性の高いCMVの再活性化が疑われる場合は、CMV感染による臓器障害が生じることがあるので注意が必要である<sup>25)26)</sup>。その場合、アンチゲネミアの検索と同時に、皮膚病変、消化管病変や心筋炎、網膜症、脳症など種々の臓器のCMV感染症を疑って精査を行い、必要に応じて抗ウイルス薬の投与を行う。DIHSでは、制御性T細胞の増加のみならず、免疫グロブリンの減少もみられる。免疫グロブリンの減少を補填するような免疫グロブリン製剤投与は、経過中の日和見感染予防の対策として有用かもしれない<sup>27)</sup>。

#### 3. 治療のコンセンサス

本症はステロイドの全身投与が奏効する。治療ガイドラインにおいては、一般的に中等量から大量のステロイド薬を用いるとされている。また、ゆっくり減量するということが本症の治療のコツでもあるが、詳しい解説は紹介されておらず、個々の診療医の匙加減によることになる。専門家の中でもステロイドの使用量に関する一定した見解は示されていない(表3)。治療の基準が定まらない原因として、本疾患の症状が個々の症例によってあまりにも多様である点があげられる。本疾患の診断基準を満たしてもステロイドによる治療を行わずに軽快する例もある一方、心筋炎や脳炎、重症肺炎を併発して

表2 薬剤性過敏症候群診断基準(2005)

## 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で薬剤中止後も遷延化する。多くの場合発症2から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

## 主要所見

1. 限られた薬剤投与後に遷延性に生じ、急速に拡大する紅斑、多くの場合紅皮症に移行する。
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(100/mm<sup>3</sup>以上)
  - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
  - c. 好酸球増多(150/mm<sup>3</sup>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。

## (3)参考所見

1. 原因医薬品は、抗てんかん薬、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多い。発症までの内服期間は2~6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、
  - ① ペア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇
  - ② 血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出
  - ③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点で確認するのが確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)・橋本公二研究班。

(「薬剤性過敏症候群診断基準2005」より引用)

死に至る症例も少なからず存在する。この点に関しては、重症度にあわせた治療指針の策定の必要性を感じる。本症に対して、ステロイド療法以外の治療に関するコンセンサスは得られていない。ただし、発症時に認められる免疫グロブリンの低値は、感染症のリスクを高める可能性もあるために、補充的な投与は有効かもしれない<sup>27)</sup>。本症における血漿交換の有効性は確認されていないが、本邦では数例の奏効例が報告されている。

DIHSの治療の難しさは、ステロイド療法によ

る炎症の鎮静化より、病勢がコントロールされていると考えられる状態で、突如として出現するCMV感染症や他の内臓疾患に対する対応である。皮疹や症状が落ち着き、少量の内服ステロイドによる治療が可能であると判断されて、外来通院となってから、突然、肺炎や心筋炎、肝障害が出現することがある。皮疹がなくても、臓器障害の可能性が疑われる場合やリンパ節の腫大が比較的長期間みられる場合は、血液検査を頻回に行うなど、注意深く、できるだけ長期間の経過観察が必要である。

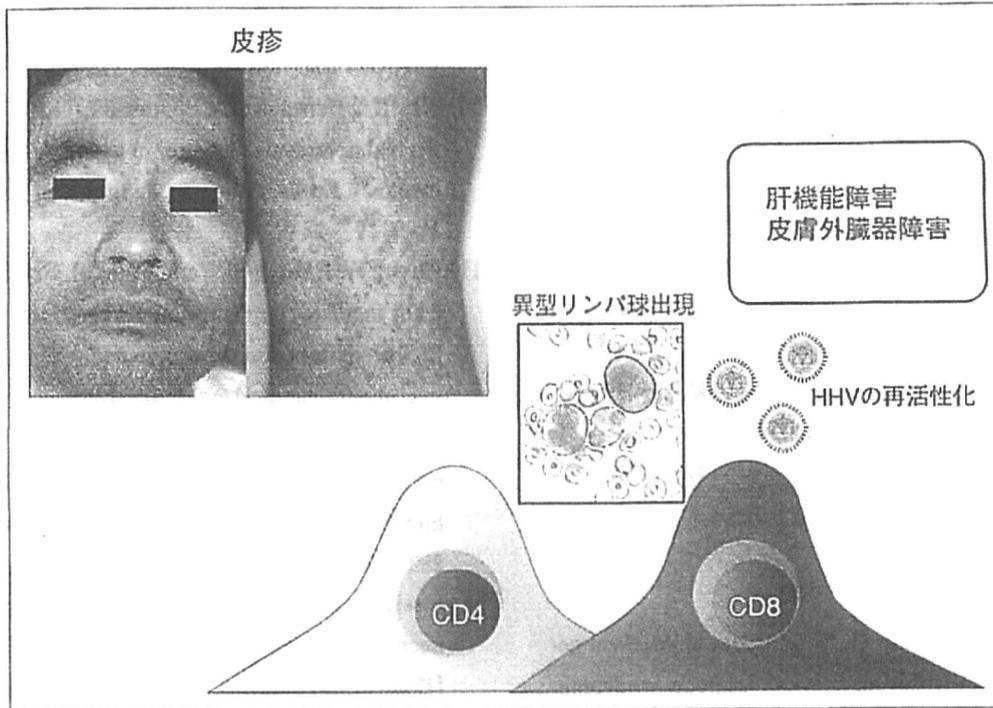


図4 典型的なDIHSの臨床像と経過

特徴的な皮疹で始まり、異型リンパ球の末梢血出現を契機に、肝機能障害などの皮膚外症状が出現する。炎症所見は、CD4陽性細胞の活性化、続いてCD8陽性細胞の活性化の二峰性を示す。

表3 DIHSの初期治療におけるステロイド用量

・ 30～40mg/日またはパルス療法	(日本皮膚科学会 2003)
・ 30～50mg/日	(橋本公二 日本アレルギー学会教育セミナー 2004)
・ 40～60mg/日	(Shiohara T, et al. Allerg Int 2006)
・ 30～60mg/日 (60kgとして換算)	(重篤副作用疾患対応マニュアル 厚生労働省 2007)
・ 40～60mg/日	(塩原哲夫 アボット感染アワー ラジオNIKKEI 2007)
・ 20～30mg/日	(塩原哲夫 日経メディカルガイドライン外来診療2008)

### 重症薬疹を治療するためには

薬疹は、患者に不必要な苦痛をもたらすだけでなく、原疾患の治療を遅らせることから、医療経済的にも大きなマイナスとなる。さらに、命をも脅かす重症薬疹は、たとえ救命されたとしても、後遺症を残すことが多く、患者自身の運命をも大きく変える。薬物療法が主体である現代医療において、医師はどんな場合でも薬疹発症の可能性のあることを常に肝に銘じておくべきである。そして、不幸にも薬疹に遭遇した場合、その薬疹が重症化するか否かの的確な判断が重要である。眼瞼結膜や口腔粘膜病変を伴う場合には、たとえ皮膚病変に水疱を伴わなくても、SJS/TENに移行する可能性が高い。特に

TEN活動期には、皮疹は刻々と進行するため、早い決断が予後を左右する。今後の症例の蓄積による検証が必要であるが、血清グラニューライシン値がSJS/TENへの進展を予測する因子として有望かもしれない<sup>10)</sup>。DIHSは原因薬剤が比較的限られており、通常の薬疹よりも投薬開始後遅れて発症すること、顔面の浮腫と鼻翼、鼻唇溝部に痂皮を伴う皮疹などの特徴から推測する。医師の的確な判断と治療が、重症薬疹の予後を大きく左右することは言うまでもない。

### 最後に

薬疹の発症メカニズムの詳細は不明である。本症の診断を確定するための客観的指標が模索されているが、現在のところ信頼性の高い方法

はなく、医師による細やかな薬歴の聴取とていねいな診察が重要な情報源である。しかし、古い重症薬疹であるStevens-Johnson症候群(Stevens-Johnson症候群；SJS)/中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis；TEN)とともに、新しい重症薬疹、薬剤過敏性症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome；DIHS)の概念が提唱され、その特徴が整理されてからは、重症薬疹の診断は着実な技術的進歩がもたらされている。将来、薬疹のメカニズムがさらに解明され、重症薬疹を早期にかつ確実に診断できること、そして、この現代医療の不条理が一日でも早く解決されることを、心から願っている。

### 文 献

- 1) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics : a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004 ; 428 : 486.
- 2) Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008 ; 9 : 1543.
- 3) Kuehn BM. FDA : Epilepsy drugs may carry skin risks for Asians. *JAMA* 2008 ; 300 : 2845.
- 4) Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007 ; 7 : 304.
- 5) Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 272 (quiz 81-3, 320).
- 6) Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 411.
- 7) Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008 ; 7 : 598.
- 8) Hashizume H, Taktigawa M, Tokura Y. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol* 2002 ; 168 : 5359.
- 9) Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 119 : 225.
- 10) Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis : effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1209.
- 11) Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1343.
- 12) Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998 ; 282 : 490.
- 13) Lissia M, Mulas P, Bulla A, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2009 Sep 17 [Epub ahead of print].
- 14) 橋爪秀夫. TENにおける血漿交換の有用性とその実施ポイントは？ 秋山一男, 池沢善郎, 岩田力, ほか・編. EBMアレルギー疾患の治療. 東京 : 中外医学社 ; 2009. p. 387.
- 15) Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. Toxic epidermal necrolysis : an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997 ; 18 : 520.
- 16) Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 669.
- 17) O'Donoghue JM, Cespedes YP, Rockley PF, et al. Skin biopsies to assess response to systemic corticosteroid therapy in early-stage TEN : case report and review of the literature. *Cutis* 2009 ; 84 : 138-40, 61-2.
- 18) Abe R, Yoshioka N, Murata J, et al. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 514.
- 19) Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003 ; 3 : 255.
- 20) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersen-

## 薬疹はどうして起こるか —薬疹発症メカニズムの不思議—

橋爪 秀夫<sup>1)</sup>

### 要 旨

薬疹は、薬剤をハプテンとした抗原認識によって生じるアレルギー反応として単純にとらえられない。特定のVβ鎖を有したT細胞が薬剤に対して反応しやすいこと、また、MHC非拘束性の薬剤によるT細胞反応が存在することなど、ハプテン化抗原認識反応だけでは説明できないからである。そこに混在するのは、Pichlerらの提唱するpharmacological interaction conceptに相当する、必ずしも薬剤感作を必要としない、非特異的なメモリーT細胞活性化反応である。したがって、薬疹の発症は、メモリーT細胞に発現するT細胞受容体と薬剤との親和性に依存し、そのレパートアを規定すると考えられる感染症の経験に左右されると想像される。薬疹がウイルス発疹と酷似するのは、ウイルス抗原によって感作されたメモリーT細胞が、薬剤による非特異的活性化反応を起こしたからかもしれない。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 4 (2) : 67-75, 2010)

キーワード：薬疹、ウイルス発疹、MHC、拘束性、T細胞受容体

### はじめに

「なぜ私はこの病気にかかってしまったのでしょうか。」

よくこのような質問を受ける。帯状疱疹や溶連菌感染症などの病原体による疾病の場合は、比較的答えやすく、患者も理解してくれる。一方、膠原病やアトピー性皮膚炎などの慢性疾患の場合は、説明する医師は苦勞を強いられるが、幸運なことに、執拗な追求に難渋することはまれである。さて、なぜ私は薬疹になったのですかと聞かれた時、この質問に対し毅然として答えられる医師はいるのだろうか。

薬疹は原因と結果が明快である。しかし、一見単純に思えるそのプロセスは決して単純ではないことが、近年の研究で明らかとなってきた。薬疹は医原性疾患である。だからこそ臨床家はこの疾患について常に注意をはらわなければならないし、最もその臨床をよく知る皮膚科医は、その機序を明らかにし、

臨床に還元する使命があると私は思う。今回は、これまで知られている薬疹の発症メカニズムについて解説しながら、薬疹の発症機序を推理し、今後の展望について述べる。

### 薬疹の常識

ほとんどの薬疹はT細胞が関与する免疫反応である。患者に限らず、薬疹に関してあまり詳しくないものは皮膚が生じた前日に内服した薬剤を原因薬と信じている場合が多いが、実際には、原因薬でない場合が多い。一般に皮膚の出現には、T細胞が薬剤に対して感作されるに必要な期間、すなわち通常は7日から14日間、平均9日間が必要とされる。実験的な抗原の感作期間は100時間といわれていることから想像しても、7~14日間という期間は妥当な期間と思われる。翻って、発症日から逆算して原因薬を類推することも、臨床では多い。ただし、発

<sup>1)</sup> 浜松医科大学皮膚科

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1

連絡先：橋爪 秀夫

掲載決定日：2009年7月29日

Table 1 : Patient profiles (Ref. 2)

Pts	Age/Sex	Type <sup>0</sup>	Duration <sup>ii)</sup>	Fever <sup>iii)</sup>	Liver enzyme (AST/ALT, IU/l)	Eosinophils (/ml)	CRP (mg/dl)	dLST <sup>iv)</sup> (SI)
A	21/M	TEN	25	+	53/121	1600	10.9	3.68
B	73/M	SJS	13	+	26/54	100	4	3.55
C	51/M	SJS	14	+	53/52	1000	8.3	10.19
D	24/M	SJS	23	+	26/38	400	0.1	1.2
E	2/M	MPE	8	+	Aug-60	50	0.7	3.43
F	75/M	MPE	Not known	-	Not done	Not done	Not done	Not done
G	34/F	MPE	Not known	-	Not done	Not done	Not done	2.2
H	74/F	MPE	10	-	47/32	500	0.5	1.88
I	51/F	MPE	14	-	32/30	400	0.1	1.82
J	68/M	Fixed	92	-	30/22	700	1.1	Not done

- i) Type of clinical manifestation is shown as: TEN, toxic epidermal necrolysis; SJS, Stevens-Johnson syndrome; MPE, maculo-papular eruption and Fixed, fixed drug eruption.
- ii) Interval between drug intake and eruption (days) is indicated.
- iii) Body temperature > 38 °C is indicated as fever +.
- iv) Lymphocyte stimulation test using phenobarbital. Stimulation indexes (SI) are shown.

症まで極端に短い場合や、薬剤誘発性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) に代表されるように、内服から発症まで数ヶ月を要する場合などの例外がある<sup>1)</sup>ことを、認識する必要がある。同一薬剤であっても、臨床型には多様性がある。確かに重症薬疹の原因薬は比較的限られているようであるが、個々の症例をみると、必ずしも薬剤代謝に関する肝や腎の負担の大小や、薬剤そのものの毒性の強弱に薬疹発症の有無は左右されない。すなわち、胃薬やビタミン薬など比較的「体に優しい」薬剤であっても、薬疹の発症に限って言えば、決して起こさないと断言はできない。したがって、原因と結果が明確である場合は、診断が容易であるが、多剤を内服している患者に起こる皮疹について、この薬剤が原因であると断言できるだけの根拠を得ることはむずかしく、診断は困難な場合が多い。

同じ薬剤でなぜ臨床型が異なるのか

同じ薬剤による薬疹でも症状の軽重や臨床像に違いがあるのはなぜだろうか。私たちはさまざまな臨床型の 10 例の phenobarbital による薬疹患者を経験し、その患者の末梢血を用いて、薬剤反応性の T 細胞の特徴を検討した<sup>2)</sup> (Table 1)。Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / 中毒性表皮壊死融解症

(TEN) 患者は 4 名、maculo-papular eruption (MPE) 患者は 5 名で固定薬疹型の患者が 1 名であったが、重症例では CRP 値、肝酵素値がより高かった。臨床症状の激しい例の薬剤リンパ球刺激試験は全身症状が乏しいものに比べてその値が有意に高い (Stimulation index,  $5.8 \pm 3.8$  vs  $2.3 \pm 0.75$ ,  $p < 0.05$ ) ことから、薬剤反応性 T 細胞の頻度と重症度には相関があると考えられた。

各臨床型において皮膚部組織の浸潤細胞のフェノタイプを調べると、表皮細胞障害の強さに応じて、CD8 陽性細胞の浸潤の程度が強い傾向にあった。水疱内容を解析し得た 1 例の SJS/TEN では、浸潤細胞の多くが活性化抗原である CD69 や CD56 を発現する CD8 陽性細胞が圧倒的に多かったことも、表皮障害と本細胞との強い関連を示唆させる (Fig. 1)。また、これらの患者の血液から phenobarbital 反応性 T 細胞クローン/ラインを樹立すると、表皮細胞障害が強い症例においては CD8 陽性細胞が多かった。CD8 陽性細胞は、perforin, granzyme, granulysin などの細胞傷害性蛋白、Fas-リガンドおよび可溶性 Fas リガンドなどアポトーシス誘導に関する分子を発現/産生し、直接または間接的に細胞傷害性に機能する。臨床的重症度、特に皮膚科にて最も問題とされる表皮の障害の程度は、反応する

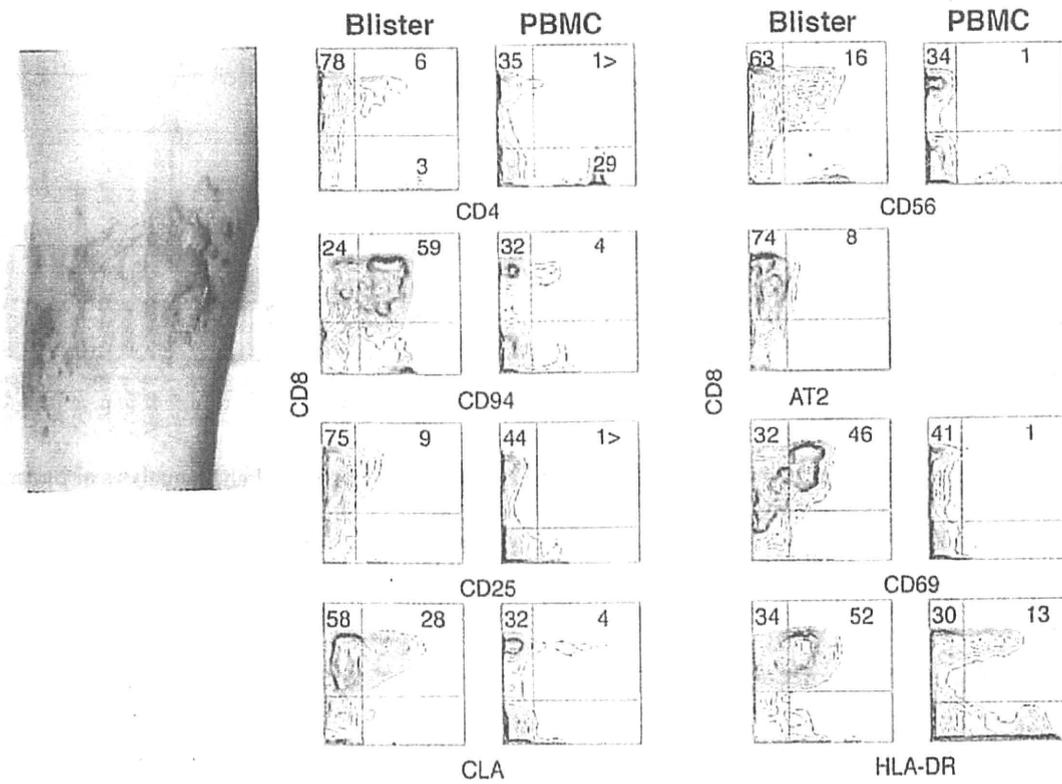


Fig. 1 : Phenotypic analysis of lymphocytes from blisters (Blister, as shown in left picture) and peripheral blood (PBMC). The number indicates the percentage of total mononuclear cells.

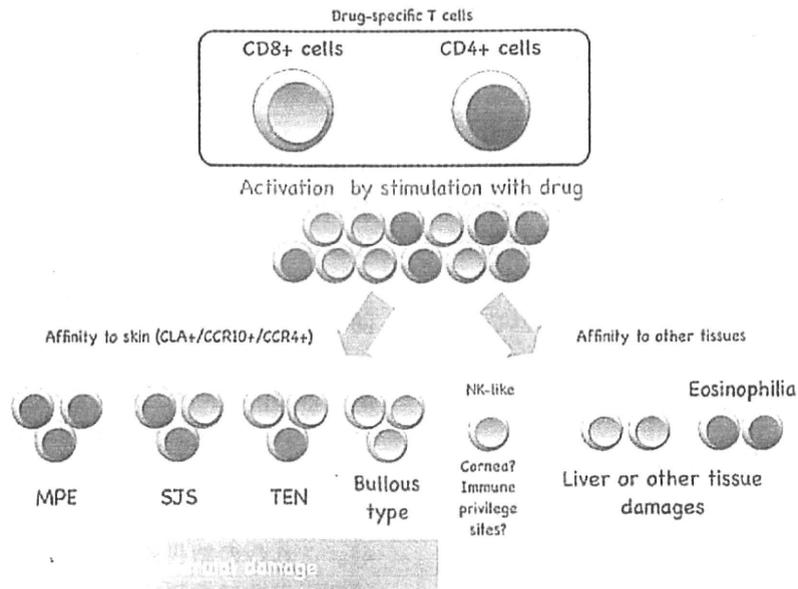


Fig. 2 : Activation profiles of drug-specific T-cell subsets determine clinical manifestations.

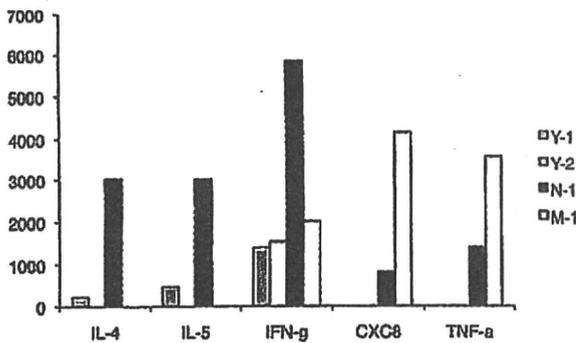


Fig. 3 : Cytokine production of amoxicillin-specific T-cell clones from MPE patients (N-1 and M-1) and an AGEP patient (Y-1 and Y-2). Y-axis, concentration of cytokine (pg/ml).

CD8 陽性 T 細胞数や機能に依存していると考えられる (Fig. 2)。

ところで、急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) は、体幹および四肢の内側に出現する多数の好中球性膿疱を臨床的特徴とする薬疹である。われわれは amoxicilline 内服によって発症した AGEP の患者と、同薬によって発症した MPE 型薬疹の患者を経験した。そこで、AGEP 患者から得られた二つの薬剤反応性 T 細胞クローンと MPE 型薬疹患者から得られた二つの薬剤反応性 T 細胞クローンにおいて、サイトカイン産生を比較した。好中球遊走に関与する IL-8 および TNF- $\alpha$  産生を調べたところ、以前の報告と同様<sup>3)</sup>、AGEP 由来の T 細胞に産生がみられたが、MPE 型薬疹から得られた二つの T 細胞ではこれらのサイトカイン産生はみられなかった (Fig. 3)。すなわち、amoxicillin による薬疹の病態においても、薬剤反応性 T 細胞の機能が、臨床像に反映されると考えられる。

#### 薬剤の T 細胞反応性はどこに規定されているか

薬剤反応性 T 細胞の機能が臨床症状を反映するのならば、なぜこのような T 細胞が薬剤によって刺激を受けるのかということが疑問である。薬剤のような低分子物質は、それ自体が抗原になること (免疫原性) はない。しかし、自己蛋白と結合すると免疫原性をもつものがあり、これをハプテンと呼んでいる。いままでの考え方では、薬剤アレルギーは、薬剤がハプテンとして細胞膜や血漿蛋白と結合した後

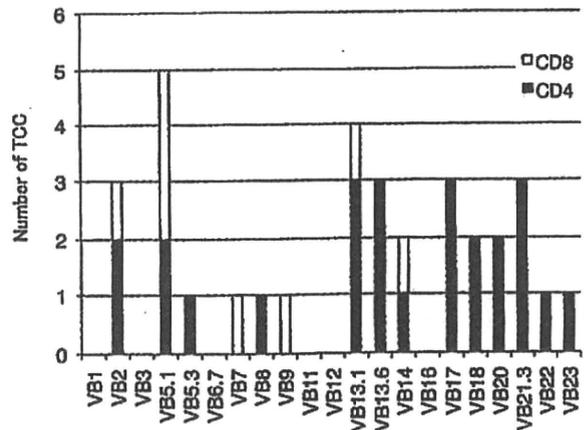


Fig. 4 : T-cell receptor V chain analysis of phenobarbital-specific T-cell clones established from 4 sensitized patients. The number of clones positive for each V chain is indicated.

に免疫原性を獲得し、その抗原認識によって T 細胞が活性化するのだと説明されている<sup>4)</sup> (Fig. 6 左)。すなわち、ナイーブ T 細胞が抗原提示細胞によって処理された薬剤ハプテン-自己蛋白複合体を抗原ペプチドと認識する。その後の抗原との再遭遇の際には、強力な活性化を起こす訳である。薬疹は、薬剤のハプテン化抗原を、誤って外来抗原と認識することから始まるという考え方である。

この機序を検証するために、われわれは、種々の臨床型をもつ phenobarbital 薬疹患者の末梢血を採取し、薬剤を添加してどのような細胞が反応性増殖を起こすのか、特に T 細胞受容体 V $\beta$  鎖について調べてみた<sup>5)</sup>。これらの患者が phenobarbital をハプテン化抗原として認識されているはずであるから、HLA ハプロタイプに依存的に、さまざまな薬剤反応性 T 細胞が活性化するはずである。7名の患者に関して調べたところ、興味深いことに特定の V $\beta$  鎖を保有する T 細胞が増殖しており、これは患者の保有する HLA ハプロタイプに依存しなかった。さらに、これらの患者末梢血から薬剤反応性 T 細胞クローンまたはラインを樹立して解析すると、やはり特定の V $\beta$  鎖を保有する T 細胞が多かった (Fig. 4)。これらの結果から、phenobarbital 薬疹患者の薬剤反応性 T 細胞は、HLA が異なっているにもかかわらず、V $\beta$  5.1 などの特定の V $\beta$  鎖をもつ T 細胞が多くを占めていることが判明した。実際、薬疹を発症させる薬剤には特定の V $\beta$  鎖または Va 鎖に対する親和性が示唆されるという報告は、他のグループ<sup>5,6)</sup> からも発表されている。この種の T 細胞

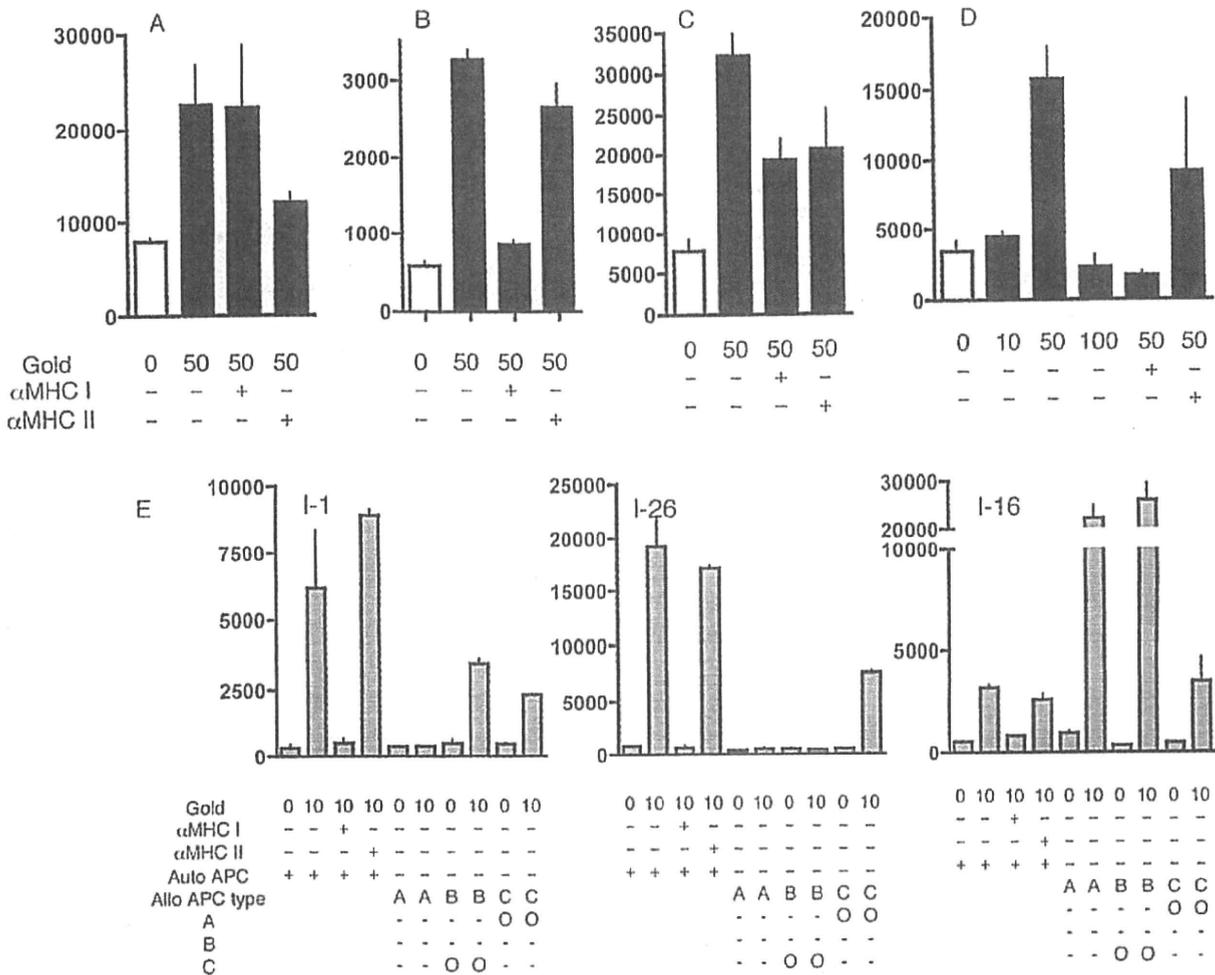


Fig. 5 : MHC restriction (a-d) and MHC allele dependency (e) in the proliferative responses of gold-specific T cells from a sensitized patient. (Ref. 7) A-D: Gold-specific T-cell clones/lines were cultured in the absence or presence of gold with or without anti-MHC class I or II monoclonal antibodies. Representative results for I-43, CD4 + clone (a), I-16, CD8 + clone (b), F11D3, CD4 + clone (c) and F10F5-1, CD4 + clone (d). e: The proliferative responses of CD8 + T-cell clones/line I-1, I-26 and I-16 were investigated depending on the APC types. O, match and x, no match at the haplotype locus between the patient's and the donor's APCs. The radioisotope uptake was measured for the proliferation assay.

の活性化は、抗原ペプチドが主要組織適合抗原複合体 (MHC) のグループにはまり込まず、MHC の外側に結合して特異的な T 細胞受容体 Vβ鎖に親和性をもつ、スーパー抗原などの特殊な条件下でみられるもので、通常の抗原認識機構においては説明できない。

さらに薬剤アレルギーにおける T 細胞受容体と MHC との関連を詳細に調べるために、金製剤による薬疹患者の末梢血から金反応性 T 細胞株を樹立し、種々の MHC の存在下で金添加時の T 細胞の増

殖反応を調べた<sup>7)</sup>。すると、ハプテン化抗原認識機構が働いていると推測されるパターン (Fig. 5a,b) 以外に、MHC に対する強い拘束力を示さない反応 (Fig. 5c)、CD4 陽性細胞でも MHC-I に拘束される反応 (Fig. 5d)、MHC ハプロタイプに依存しない反応など (Fig. 5e)、さまざまなパターンがみられた。これは金抗原が、MHC グループ内にはまり込んだ抗原ペプチドとして提示されるばかりでなく、MHC の外側や MHC 以外の分子によって提示され