

シクロホスファミドにより多発性固定薬疹様の表皮障害をきたした1例*

小田富美子*¹・藤山 幹子*¹・徳丸 晶*¹・村上 信司*¹
木谷 彰岐*²・橋本 公二*¹・佐山 浩二*¹

要 約 53歳，女性。VAC療法(硫酸ビンクリスチン，アクチノマイシンD，シクロホスファミド)の7日後より口腔内びらん，翌日より40℃以上の高熱と耳介，左肘に表皮剝離が出現した。半年後のVAC療法でも5日目より口腔内びらんが出現し，拡大した。その後，40℃以上の発熱と，前回VAC療法施行時と同部位に表皮剝離が出現した。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム1,000mg/日の3日間投与，その後プレドニゾロン内服により軽快した。第21病日の薬剤リンパ球刺激試験は，シクロホスファミドのみ陽性であった。臨床像は多発性固定薬疹様であったが，薬剤投与後発症までの期間が長いこと，荷重部を中心に皮疹を認めたこと，病理組織学的に表皮ケラチノサイトの変性壊死を認めない基底細胞の液状変性が主体であったことよりシクロホスファミドによる表皮障害と考えた。

キーワード シクロホスファミド，多発性固定薬疹，薬剤リンパ球刺激試験，抗癌剤の皮膚障害

小田富美子，他：臨皮66：677-681，2012

はじめに

多発性固定薬疹では，原因薬を内服後，数十分～数時間で類円形の暗紫色調の紅斑を呈する。内服ごとに，皮疹が増数し，時に水疱や表皮剝離を伴い，重症になると発熱や全身症状を伴う場合もある¹⁾。今回，硫酸ビンクリスチン，アクチノマイシンD，シクロホスファミドによるVAC療法後に2回にわたり高熱とともに粘膜障害と，同じ部位に繰り返す類円形の表皮剝離を認めた症例を経験した。当初は多発性固定薬疹を疑ったが，薬剤投与と発症までの時間関係，皮疹の形態と分布，病理組織像よりシクロホスファミドによる表皮障害と考えたので，その詳細を報告する。

症 例

患 者：53歳，女性
初 診：2008年4月初旬
主 訴：40℃の発熱と表皮剝離，口腔内びらん
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：2007年Ewing肉腫
現病歴：2007年9月VAC療法の7日後より口腔内と扁桃，舌にびらん，翌日より40℃以上の高熱と耳介，左肘に表皮剝離が出現した。2008年3月に，再度VAC療法を施行したところ，5日目より口腔内にびらんが出現し，拡大，その後40℃以上の発熱と，表皮剝離が出現したためを当

* A case of cyclophosphamide-induced epidermal damage resembling multiple fixed drug eruption

*¹ Fumiko ODA, Mikiko TOHYAMA, Sho TOKUMARU, Shinji MURAKAMI, Koji HASHIMOTO and Koji SAYAMA：愛媛大学医学部皮膚科 Department of Dermatology, Ehime University of Medicine, Toon, Japan

*² Aki KITANI：愛媛大学医学部整形外科教室 Department of Orthopedics, Ehime University of Medicine, Toon, Japan

〔論文責任者〕小田 富美子：愛媛大学医学部皮膚科(☎791-0295 愛媛県東温市志津川)

〔略語〕SJS:Stevens-Johnson syndrome, TEN:toxic epidermal necrolysis, DLST:drug lymphocyte stimulation test

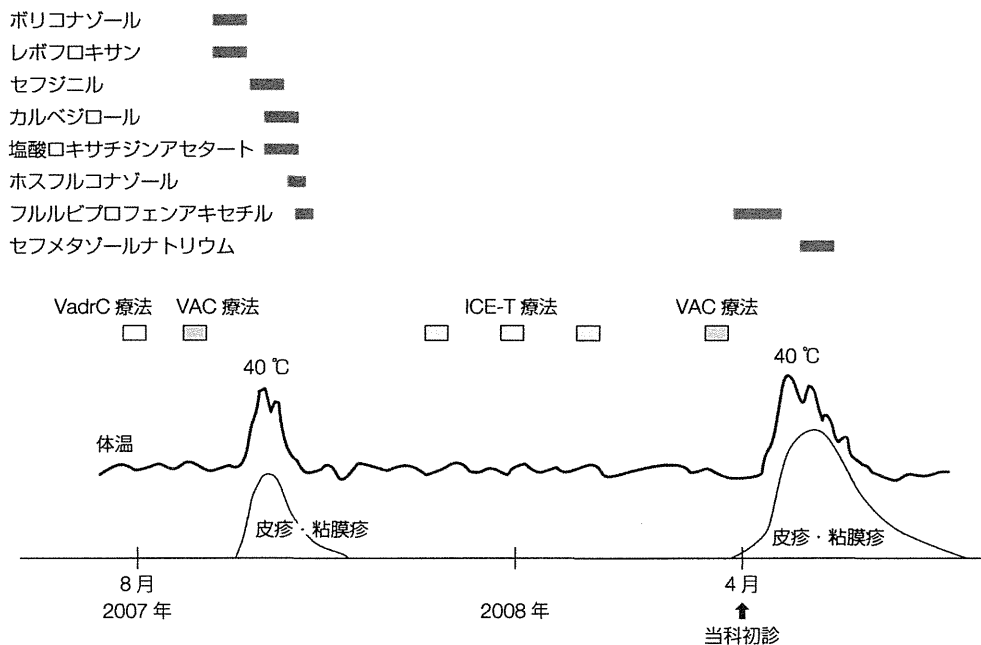


図1 経過図

VadrC療法：硫酸ビクリスチン，アドリアマイシン，シクロホスファミド
 VAC療法：硫酸ビクリスチン，アクチノマイシンD，シクロホスファミド
 ICE-T療法：イホスファミド，カルボプラチン，エトポシド，バクリタキセル

科を受診した(図1)。

現症：鼻腔内，口唇にはびらんと血痂を認め，口腔内にはびらんが多発していた(図2a)。左肘に表皮剥離を認め(図2b)，初回VAC療法で表皮剥離が認められた場所と一致した。左膝にも，肘より小型で同様の皮疹を3か所認めた(図2c)。肛門周囲，大陰唇にもびらんを形成していた(図2d)。

臨床検査所見：WBC 1,000/ μ l (基準値：3,500~9,100)，RBC 4.49×10^6 / μ l，Hb 13.4 g/dl，Ht 41.3%，MCV 92 fl，MCH 29.8 pg，Plt 1.4×10^4 / μ l (13.1~36.9 $\times 10^4$)，Stab 36.0% (0~10)，Seg 41.0%，Lym 15.0% (20.0~50.6)，Mon 1.0% (3.1~8.7)，Eos 6.0%，Bas 1.0%，TP 5.8 g/dl，Alb 3.5 g/dl，T. B 0.5 mg/dl，D.B 0.1 mg/dl，GOT 62 IU/l (9~37)，GPT 43 IU/l，LDH 571 IU/l (85~253)，ALP 256 IU/l， γ -GTP 81 IU/l (6~71)，CH. E 55 IU/l，Chol 158 mg/dl，T.G 159 mg/dl，Na 130 mEq/l，K 4.6 mEq/l，Cl 92 Eq/l，BUN 9 mg/dl，Cr 0.6 mg/dl，

CRP 4.23 mg/dl (0.0~0.2)

病理組織学的所見：左膝の浮腫性紅斑辺縁部から生検した。角層は肥厚しており，表皮基底層に液状変性を認めるが，明らかなケラチノサイトの変性壊死は認めなかった。真皮にはリンパ球を中心とした少数の炎症細胞の浸潤を認めた(図3)。

免疫染色では表皮真皮ともに，CD8陽性T細胞はほとんどみられなかった(図4a, b)。

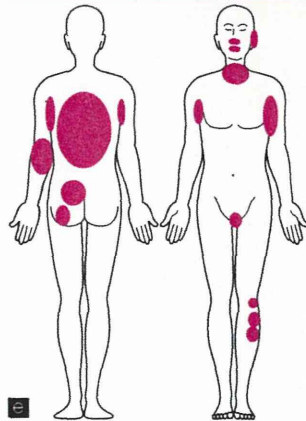
治療および経過：高熱，粘膜疹，表皮剥離から，Stevens-Johnson syndrome (SJS)，toxic epidermal necrolysis (TEN)を疑い，第6病日より，ヒト免疫グロブリン5g/日とコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mg/日を投与した。白血球減少はG-CSF製剤投与で速やかに上昇した。しかし，発熱はつづき第8病日には，両側肩甲部に紅斑と表皮剥離の拡大がみられたため，コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム1,000mg/日を3日間投与した。その後皮疹の拡大はなく，びらんの上皮化傾向を認めたため，プレドニゾンを80mg/日内服に切り替え，ステロイドは漸減



図2 皮膚科初診時の臨床像

a~d: 鼻腔内, 口唇, 口腔内(a), 左肘(b), 左膝(c), 肛門周囲, 大陰唇(d)に紅斑とびらんを認める。

e: 紅斑, びらんの分布図



し中止した。皮疹は軽度色素沈着を残して上皮化した。

第21病日の薬剤リンパ球刺激試験〔drug lymphocyte stimulation test:DLST, 基準値:S.I

(stimulation index)180以上が陽性〕は, 硫酸ペンクリスチン145%, アクチノマイシンD127%, シクロホスファミド189%であった。

皮疹部位でのパッチテストの施行も考慮した

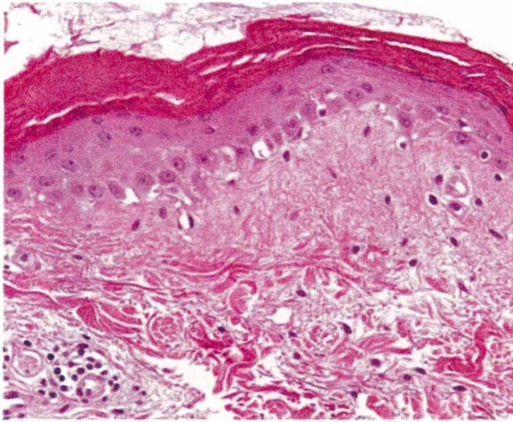


図3 病理組織像(HE染色)

左膝の浮腫性紅斑辺縁部からの生検。表皮基底層に液状変性がみられるが、ケラチノサイトの変性壊死はない。

が、抗癌剤は高価であること、また、マイトマイシンCなどの抗癌剤では細胞障害性があり、パッチテストにより表皮皮膚障害が起こる可能性を考え施行しなかった。

考察

考 按

自験例では、表皮剝離を形成する大きな紅斑が

多発し、その一部は2回の発生ともに部位が一致していたため、まず多発性固定薬疹を疑い原因薬剤につき検討した。第1回目と2回目の薬剤で共通したものはVAC療法(硫酸ビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド)のみであった。多発性固定薬疹は、発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴うことがあり、通常の固定薬疹と異なりDLSTが陽性となることがある¹⁾。そこでDLSTを検討したところ、シクロホスファミドのみ陽性であった。ビンクリスチンと、アクチノマイシンDでは過去にSJS、TEN、固定薬疹の報告はなく、シクロホスファミドではSJS、TENが2例報告されている²⁾。以上のことよりシクロホスファミドによる多発性固定薬疹が疑われた。

しかし、一方で自験例では、一般的な固定薬疹の概念とは合致しない点がある。1つは薬剤投与から発症までの時間経過が長いことである。カルボシステインのような例外もあるが、通常、固定薬疹の皮疹は原因薬剤投与後30分~8時間くらい(平均2時間)で生じる³⁾。自験例では2回目の皮疹の発症に薬剤投与後6日を要している。ま

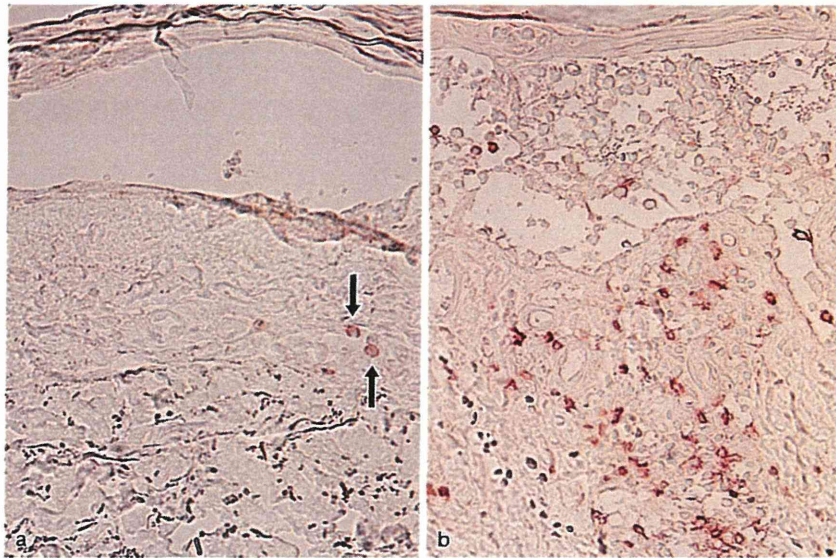


図4 CD8の免疫染色

a: 自験例。CD8陽性T細胞は、真皮にわずかにみられる(矢印)。

b: 陽性コントロール: 34歳、女性。アリルイソプロピルアセチル尿素による固定薬疹、左手背の水疱を伴う紅斑、発症4日目。病変部皮膚に多数のCD8陽性T細胞がみられる。

た、自験例は臨床的に、荷重部や間擦部を中心とした境界不明瞭な擦過傷様の紅斑であり、病理組織学的に明らかなケラチノサイトの変性壊死を認めず、表皮基底層に液状変性を認めるのみであった点も固定薬疹とは異なる。投与されていた薬剤が抗癌剤であったことを考え合わせると、自験例の皮膚障害は、抗癌剤による中毒性反応である可能性を否定できない。抗癌剤の表皮障害としては、メトトレキサート、シタラビン、フルオロウラシル、塩酸ドキシソルピシン、ハイドロキシウレアによる acral erythema がよく知られているが⁴⁾、シクロホスファミドによるものも報告されている⁵⁾。Acral erythema は手掌、足底の表皮細胞に対する細胞毒性型の薬疹で、汗腺が多く圧力がかかる部位であるため手掌、足底に多いとされている⁶⁾。境界明瞭な紅斑を形成し、容量依存性に発症し、内服量を減量すると軽快し、中止すると自然治癒することが多い。

また近年、メトトレキサートの初回投与で高熱と TEN-like eruption (pseudo-TEN) を引き起こした症例が報告されている^{7,8)}。TEN-like eruption では、メトトレキサート初回投与であっても全身性に紅斑や水疱を形成する。この理由として腎機能低下、遺伝的な酵素活性の違いによってメトトレキサートそのものが容量依存性に直接的に表皮基底層を障害し、TEN 様の表皮の障害を生じると考えられている。病理組織所見では、表皮の液状変性とケラチノサイトの変性壊死、真皮での少数のリンパ球浸潤がみられている^{7,8)}。自験例では外力を受けた表皮において薬剤の代謝経路に変化を生じ、限られた部位にのみ表皮障害を生じたのかもしれない。

自験例ではシクロホスファミドの DLST が陽性であったが 189% と軽度の陽性であった。DLST は、抗原に対する感作とは無関係に非特異的に T 細胞を増殖させる薬剤(偽陽性を起こす)

が多数報告されており⁹⁾、また TS-1、5-FU 系抗癌剤やメトトレキサートのような抗癌剤は DLST で偽陽性を示すことがあるとされている^{10,11)}。TS-1 や 5-FU では、DNA *de novo* 合成系の阻害に伴い細胞内の salvage 経路を介した thymidine の取り込みが亢進することで DLST の偽陽性を示す¹⁰⁾。メトトレキサートは、リンパ球の thymidine 生合成反応を抑制し細胞内 thymidine 濃度を下げる結果、培養系に加えられた ³H-thymidine の取り込み率が上昇するため DLST が偽陽性を示す¹¹⁾。シクロホスファミドについて言及した論文はないが、このような機序が働いているのかもしれない。DLST 陽性だけで *in vivo* のアレルギー反応を支持しているとは限らないため、DLST の問題点を考慮したうえで慎重に診断する必要がある。

以上より、自験例は発熱を伴い同一部位に反復して類円形の紅斑を生じ、固定薬疹の病態と似ているものの、本質的には抗癌剤により生じた表皮障害と考えた。

本論文の要旨は第 62 回日本皮膚科学会西部支部学術大会にて報告した。

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)(H22-難治-一般-003)の援助を受けた。

文 献

- 1) 水川良子:最新皮膚科学大系, 第 5 巻, 中山書店, p 67, 2004
- 2) Assier-Bonnet H, et al: Br J Dermatol 135:864, 1996
- 3) 塩原哲夫:日皮会誌 120:1157, 2010
- 4) 山本都美, 他:皮膚臨床 49:323, 2007
- 5) Crider MK, et al: Arch Dermatol 122:1023, 1986
- 6) 渡辺朋美, 他:Skin Cancer 15:79, 2000
- 7) Gaigl Z, et al: Eur J Dermatol 17:168, 2007
- 8) Sawada Y, et al: Eur J Dermatol 19:397, 2009
- 9) 萬谷直樹, 他:肝臓 45:332, 2004
- 10) 川端留美, 他:癌と化学療法 33:345, 2006
- 11) 萩原清文, 他: Clin Rheumatol 19:170, 2007

ORIGINAL ARTICLE

Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically

Shinsaku IWAI,¹ Hirohiko SUEKI,² Hideaki WATANABE,¹ Yosuke SASAKI,³ Takao SUZUKI,⁴ Masafumi IJIMA¹

¹Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, Tokyo, ²Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, ³Second Department of Pathology, Showa University School of Medicine, Tokyo, and ⁴Histochemical Laboratory, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan

ABSTRACT

The early clinical presentations of Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are similar to that of erythema multiforme major (EMM). Cytotoxic molecules, especially granulysin, are expressed in the skin lesions of SJS/TEN and cause extensive keratinocyte death. It is postulated that the function of regulatory T cells (Treg) in SJS/TEN is inadequate. This study examined whether an immunohistological examination of cytotoxic molecules and the immunophenotype of Treg is useful for discriminating SJS from EMM in the early period. Over the past 9 years, the lesional skin of 14 patients with SJS/TEN and 16 patients with EMM was biopsied. Double immunofluorescence labeling of CD8 and granulysin, perforin, or granzyme B was performed, and immunohistochemical analyses of granulysin, perforin, granzyme B, CD1a, CD3, CD4, CD8, CD68 and Foxp3 were conducted using a highly sensitive indirect immunoperoxidase technique. The number of cells positive for each antibody per five high-power fields was counted. The proportions of granulysin⁺ cells/CD8⁺ cells ($P = 0.012$) and perforin⁺ cells/CD8⁺ cells ($P = 0.037$) in SJS/TEN were significantly higher than in EMM. The number of Foxp3⁺ cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than in EMM ($P = 0.004$). Similarly, the number of CD4⁺ cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than in EMM ($P = 0.0017$). These data suggest that these panels of antibodies for labeling cytotoxic molecules, CD4 and Treg are useful for discriminating early SJS/TEN and EMM with a skin biopsy.

Key words: cytotoxic molecules, Foxp3, granulysin, perforin, regulatory T cells.

INTRODUCTION

Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and erythema multiforme major (EMM) belong to the same disease spectrum.¹ SJS and TEN are now thought to be severity variants of the same disease.² However, SJS/TEN is quite different from EMM in terms of its associated mortality and the presence of severe sequelae, such as blindness, respiratory disturbance and scarring of the mucosa. There is general agreement that EMM with mucous membrane involvement and SJS/TEN are clinically different disorders.^{2,3} Although the clinical presentation of SJS/TEN in the early phase is quite similar to that of EMM, a quick diagnosis is critical to determining the treatment.⁴

The specific signal molecules provoking the immune reaction to keratinocyte apoptosis in SJS/TEN are controversial. Recently, secretory granulysin was shown to be a key mediator of extensive keratinocyte death in SJS/TEN, whereas soluble Fas ligand, granzyme B and perforin were not.⁵ The serum granulysin levels in most

patients with SJS/TEN were elevated 2–4 days before skin detachment or eroded mucosal lesions developed;⁶ therefore, monitoring the serum granulysin level enabled the early diagnosis of SJS/TEN.⁷ However, the immunopathological localization of cytotoxic molecules in the skin lesions during the early phase of SJS/TEN has not been analyzed sufficiently.

A severe drug eruption could be provoked by imbalance of the immune system, such as the excessive activation of effector T cells and inadequate function of regulatory T cells (Treg).⁸ In fact, impaired Treg function has been reported in TEN, and its role in severe epidermal damage was suggested.⁸ In immunopathological analyses, there were fewer Treg cells in the skin lesions of TEN than in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS).⁸ However, no comparable data on the density of Treg between SJS/TEN and EMM have been reported.

This study examined whether immunohistological measures of cytotoxic molecules and the markers of Treg can discriminate between SJS/TEN and EMM in the early periods of these diseases.

Correspondence: Shinsaku Iwai, M.D., Department of Dermatology, Showa University School of Medicine, 6-19-2-202 kugahara, oota-ku, Tokyo 146-0085, Japan. Email: vividshinsaku@hotmail.com

Received 26 November 2011, accepted 28 January 2012.

METHODS

Patients and specimens

Biopsy specimens from 10 patients with SJS, four patients with TEN and 16 patients with EMM seen over the past 9 years were collected retrospectively for this study. The final diagnosis of SJS/TEN in each case was based on the criteria of a research group with the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, whereas that of EMM was based on the classification used by an international group of experts. In brief, EMM was defined as erythematous plaques with typical targets or raised atypical targets, and with neither extensive epidermal necrosis nor advanced mucous membrane involvement. The 14 patients with SJS/TEN were seven males and seven females with a mean age of 38.4 years (range, 1–68), and the 16 patients with EMM were eight males and eight females with a mean age of 44.4 years (range, 8–89). The number of days between the onset of the rash and the skin biopsy in SJS/TEN and EMM was 4.14 ± 3.48 and 4.88 ± 2.87 , respectively. This study was approved by the ethics committee of our institution.

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was performed using a highly sensitive indirect immunoperoxidase technique. For antigen retrieval, sections were incubated for 20 or 40 min at 98°C in 1 mmol/L ethylenediamine tetraacetic acid and 10 mmol/L Tris-HCl buffer (pH 7.0 or 9.0; Table 1). Before staining, the sections were incubated in methanol containing 3% H₂O₂ for 10 min to block endogenous peroxidase activity. To reduce non-specific binding of the second-layer reagent, the preparations were pre-incubated with normal serum corresponding to the species in which the second antibody was produced. Details of the primary antibodies and retrieval are listed in Table 1. The preparations were incubated overnight at 4°C in a moist chamber. Then, they were incubated with Simple Stain MAX-PO (Nichirei, Tokyo, Japan) for 30 min. The reactions were visualized by applying 3,3'-diaminobenzidine-tetrachloride (DAB; Dojindo, Kumamoto, Japan), and the sections were counterstained with hematoxylin and mounted.

Double immunofluorescence labeling

Double labeling of CD8 and granulysin, CD8 and granzyme B, CD8 and perforin, and CD3 and Foxp3 was performed. The deparaffinized sections were subjected to antigen retrieval, as described

above. Granulysin, granzyme B, perforin and Foxp3 were labeled using Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) to give a green signal, whereas CD3 and CD8 were labeled with Cy3, which produces a red signal. When the species used to make both primary antibodies was the mouse, heat treatment was used.⁹ The first step included sequential incubations with mouse monoclonal antibody against the first antigen at 37°C for 1 h and biotin-labeled antimouse rabbit serum at 37°C for 1 h, followed by the application of Alexa Fluor 488-labeled streptavidin at 37°C for 1 h. After the first step, the specimens were heated in 10 mmol/L citrate buffer (pH 6.0) at exactly 90°C for 15 min. Fluorescent dyes such as Alexa Fluor 488 and Cy3 are resistant to heating at 90°C for 15 min, and the antigenicity of the primary antibody was lost entirely.⁹ For the second step, the specimens were incubated with mouse monoclonal antibody against the second antigen at 37°C for 1 h, and then Cy3-labeled antimouse goat serum was added at 37°C for 1 h. We have preliminarily confirmed that heat treatment with 10 mmol/L citrate buffer (pH 6.0) at 90°C for 15 min did not influence immunoreactivity in the second staining step. When the two signals were merged using DP Manager imaging software, double-positive areas were visualized as yellow.

Quantitative and statistical analyses

The number of cells positive for CD1a, CD3, CD4, CD8, CD68, granulysin, granzyme B, perforin or Foxp3 per five high-power fields (750 μm^2) in each case was counted using printed photographs. The ratio of granulysin⁺ cells/CD8⁺ cells, granzyme B⁺ cells/CD8⁺ cells, and perforin⁺ cells/CD8⁺ cells in each case was calculated. The data were expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Student's *t*-test (two-tailed) was used to evaluate the significance of differences between groups with equal SD, and Mann-Whitney *U*-tests (two-tailed) were applied to the groups with unequal SD.

RESULTS

Immunohistochemistry

Cytotoxic molecules such as granulysin, granzyme B and perforin were labeled within a large proportion of the inflammatory infiltrates in the epidermis, subepidermal blister and upper dermis of the SJS/TEN cases, whereas they were distributed sparsely in the interface and upper dermis of the EMM cases (Fig. 1). Inflammatory infiltrates expressing Foxp3 or CD4 in the epidermis and dermis

Table 1. Panel of primary antibodies and the methods of retrieval

Antibody	Species	Clone	Source	Retrieval			
				Method	pH	Condition	Dilution
Granulysin	Mouse	RJT48	Kamiya Biomedical	Microwave	9	98°C 40 min	1:100
Granzyme B	Mouse	11F1	Novocastra	Microwave	9	98°C 40 min	1:50
Perforin	Mouse	5B10	Novocastra	Microwave	9	98°C 40 min	1:25
Fox P3	Rabbit	(poly)	Spring Bioscience	Microwave	9	98°C 40 min	1:100
CD1a	Mouse	O10	DAKO	Microwave	9	98°C 40 min	1:100
CD3	Mouse	PS1	Novocastra	Microwave	9	98°C 20 min	1:100
CD4	Mouse	1F6	Novocastra	Microwave	9	98°C 20 min	1:80
CD8	Mouse	1A5	Novocastra	Microwave	7	98°C 20 min	1:100
CD68	Mouse	KP-1	DAKO	Proteinase-K	–	Room temperature 5 min	1:100

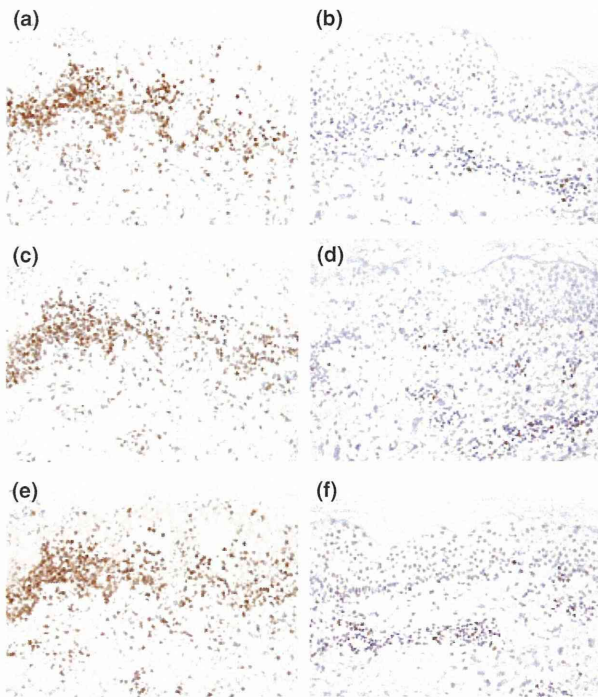


Figure 1. Immunohistochemistry of cytotoxic molecules. (a) Granulysin in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN); (b) granulysin in erythema multiforme major (EMM); (c) granzyme B in SJS/TEN; (d) granzyme B in EMM; (e) perforin in SJS/TEN; (f) perforin in EMM. In cases of SJS/TEN, the inflammatory infiltrates expressing cytotoxic molecules accumulated predominantly in the lower epidermis and subepidermal bulla (left side in panels [a], [c] and [e]), whereas they were relatively sparse in extensive epidermal necrosis (right side in panels [a], [c] and [e]). (Original magnification $\times 200$.)

were sparse in SJS/TEN, whereas they were abundant in EMM (Fig. 2).

Double immunofluorescence labeling

Many CD8⁺, granulysin⁺ cells (Fig. 3), CD8⁺, granzyme B⁺ cells and CD8⁺ perforin⁺ cells (Fig. 4) densely infiltrated the SJS/TEN specimens, whereas these double-positive cells were sparse in EMM. With double immunofluorescence of CD3 and Foxp3, double-positive cells were scarce in SJS/TEN, while a few double-positive cells were found in the upper dermis of EMM.

Quantitative analyses

The proportions of granulysin⁺ cells/CD8⁺ cells ($P = 0.012$) and perforin⁺ cells/CD8⁺ cells ($P = 0.037$) in SJS/TEN were significantly higher than in EMM (Fig. 5). However, the proportion of granzyme B⁺ cells/CD8⁺ cells in SJS/TEN was similar to that in EMM ($P = 0.103$) (Fig. 5). In some cases of SJS/TEN, the infiltrates expressing cytotoxic molecules accumulated predominantly in the lower epidermis and subepidermal bulla, whereas they seemed to be sparse in extensive epidermal necrosis (Fig. 1). However, no statistically significant differences were observed between areas of

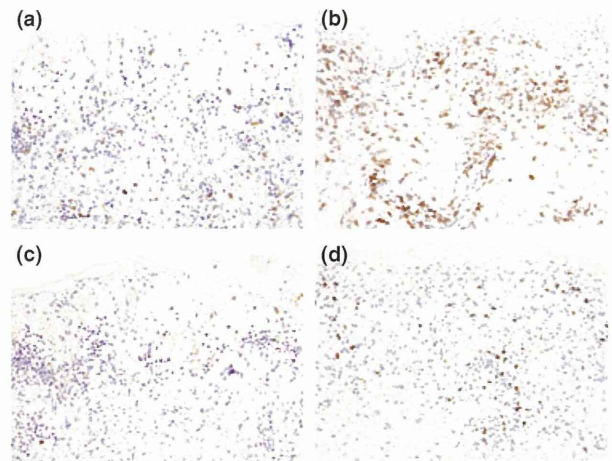


Figure 2. Immunohistochemistry of CD4 and Foxp3. (a) Inflammatory infiltrates expressing CD4 in the epidermis and dermis were sparse in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), (b) whereas they were dense at the interface and in the dermis of erythema multiforme major (EMM). (c) Foxp3⁺ cells were minimal in SJS/TEN, (d) whereas they infiltrated in the epidermis and dermis of EMM. (Original magnification $\times 200$.)

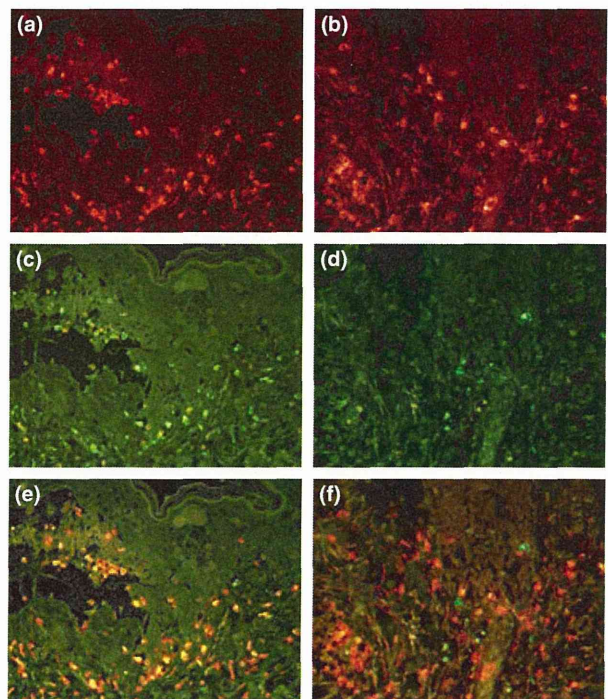


Figure 3. Double immunofluorescence labeling of CD8 and granulysin in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and erythema multiforme major (EMM). (a,b) CD8 was labeled with Cy3, producing a red signal, (c,d) while granulysin was labeled with Alexa Fluor 488, producing a green signal. (a,c,e) SJS/TEN; (b,d,f) EMM. (e) When CD8 and granulysin labeling were merged, yellow signals were found in the bulla and dermis of SJS/TEN, (f) whereas they were minimally found in EMM. (Original magnification $\times 400$.)

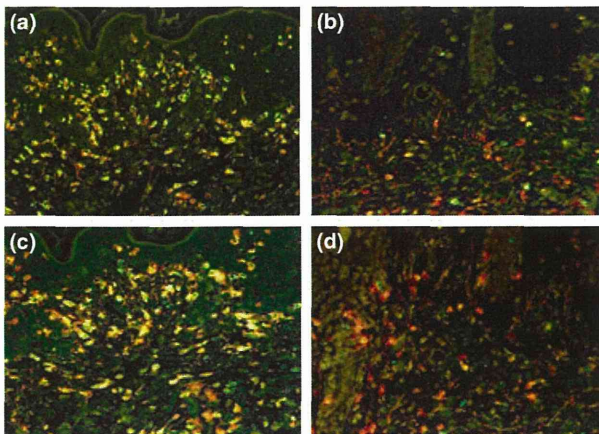


Figure 4. Double immunofluorescence labeling of CD8 and cytotoxic molecules in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and erythema multiforme major (EMM). (a,b) CD8 was labeled with Cy3, producing a red signal, while (a,b) granzyme B and (c,d) perforin were labeled with Alexa Fluor 488, producing a green signal. (a) Double-positive cells showed a yellow signal. CD8⁺ and granzyme B⁺ cells were densely observed in SJS/TEN, (b) whereas they were sparse in EMM. Similarly, CD8⁺ and perforin⁺ cells were more frequent in (c) SJS/TEN than in (d) EMM. (Original magnification $\times 400$.)

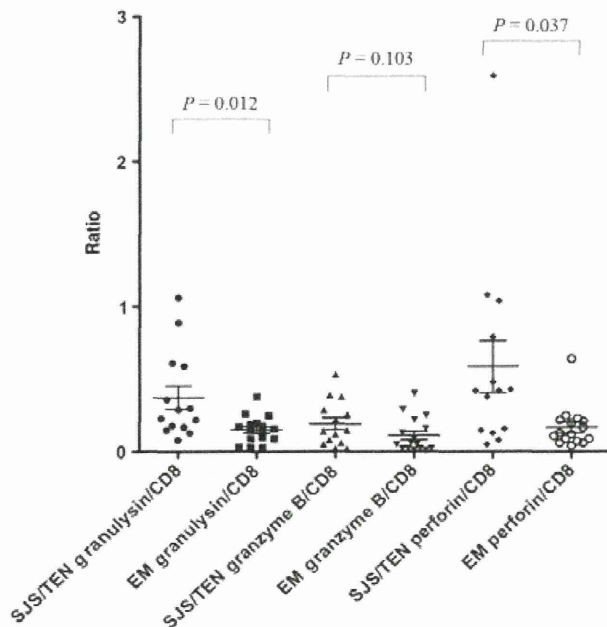


Figure 5. Quantitative analyses of cytotoxic molecules. The proportions of granzyme B⁺/CD8⁺ cells ($P = 0.012$) and perforin⁺/CD8⁺ cells ($P = 0.037$) in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) were significantly higher than in erythema multiforme major (EMM). No significant difference in the proportion of granzyme B⁺/CD8⁺ cells between SJS/TEN and EMM was observed ($P = 0.103$).

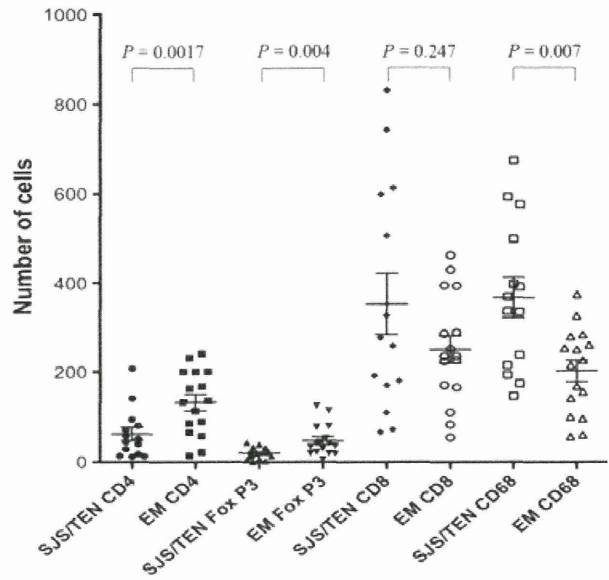


Figure 6. Quantitative analyses of CD4, CD8, Foxp3 and CD68. The density of Foxp3⁺ cells in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) was significantly lower than that in erythema multiforme major (EMM) ($P = 0.004$). Similarly, the density of CD4⁺ cells in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ($P = 0.0017$). No significant difference in CD8 was observed between SJS/TEN and EMM ($P = 0.247$). The density of CD68⁺ cells in SJS/TEN was significantly greater than that in EMM ($P = 0.007$).

extensive necrosis and the periphery of epidermal necrosis in SJS/TEN cases.

The number of Foxp3⁺ cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ($P = 0.004$). Similarly, the number of CD4⁺ cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ($P = 0.0017$) (Fig. 6). Conversely, no significant difference in either CD1a ($P = 0.1903$) or CD8 ($P = 0.247$) was observed between SJS/TEN and EMM (Fig. 6). Where the epidermis exhibited full-thickness necrosis in SJS/TEN, the number of CD1a⁺ cells was depleted focally. The number of CD68⁺ cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly greater than that in EMM ($P = 0.007$) (Fig. 6).

DISCUSSION

This study observed significantly higher granzyme and perforin expression within the CD8⁺ T cells of SJS/TEN than in EMM. This implies that granzyme and perforin are upregulated in the CD8⁺ T cells of SJS/TEN. In apoptosis, cell death is mediated by cytotoxic T cells or natural killer (NK) cells. In the first process, granule exocytosis occurs with the secretion of the lytic protein perforin, which may form a pore in keratinocytes, allowing the entry of the co-secreted granule contents, such as granzymes and granzyme B.¹⁰ Granzyme is a cationic cytolytic protein released primarily by cytotoxic T lymphocytes and NK cells.¹¹ Granzyme induces apoptotic cell death by damaging the cell membrane via a negative charge and disrupting the transmembrane potential of the mitochondria.¹² These processes require cell–cell contact to kill the target cells. In

this study, the average number of days between the onset of the rash and the skin biopsy in SJS/TEN was 4.14 ± 3.48 . This period was roughly consistent with the time when the serum granulysin levels in most patients with SJS/TEN were elevated.⁶ In our study, some cases of SJS/TEN showed sparse infiltrates expressing cytotoxic molecules in the area of extensive epidermal necrosis. However, no significant differences were observed between the areas of extensive necrosis and adjacent areas with an inflammatory infiltrate.

Using gene expression profiling, Chung *et al.*⁵ demonstrated that granulysin was the most strongly expressed key cytotoxic molecule, as confirmed by quantitative polymerase chain reaction and immunohistochemistry. There are two forms of granulysin, the 15-kDa form and the 9-kDa form, which is the processed form of the 15-kDa precursor.¹³ In the immunohistochemical analysis of SJS/TEN in Chung *et al.*, granulysin was not expressed in the inflammatory infiltrates, but was preferentially expressed in the blister fluids and necrotic keratinocytes. The granulysin detected in the blister fluids in their study was predominantly the 15-kDa form; the 9-kDa form was not detected. The 15-kDa granulysin is secreted extracellularly by NK cells and cytotoxic T cells via the non-granule exocytic pathway, and its concentration is elevated after T-cell activation.¹¹ Chung *et al.* demonstrated experimentally that in addition to the 9-kDa form, the 15-kDa form could also mediate extensive keratinocyte apoptosis.

Another immunohistological analysis of cutaneous adverse drug reactions showed that the granulysin was localized in CD8⁺ T lymphocytes and NK cells labeled with the natural cytotoxicity receptor NKp46 using double-labeling immunohistochemistry.¹⁴ That study compared the numbers of granulysin⁺ infiltrating cells among TEN, fixed drug eruption, maculopapular exanthema and acute generalized exanthematous pustulosis. Granulysin⁺ infiltrating cells were not specific to SJS/TEN, and a quantitative difference was observed among these cutaneous adverse drug eruptions.¹⁴ In our study, granulysin⁺ or perforin⁺ cells were found in both SJS/TEN and EMM. However, the densities of granulysin⁺ and perforin⁺ cell were significantly higher in SJS/TEN than in EMM. Hence, quantitative analyses of granulysin and perforin could help to discriminate SJS/TEN from EMM using a skin biopsy in the early period of disease.

In the pathogenesis of SJS/TEN, an abnormal balance of effector T cells and Treg has been proposed.^{8,15} The depletion of circulating CD4⁺ T cells in blood with some deposition in the cutaneous perivascular region was demonstrated in TEN patients.¹⁵ In an experimental model of TEN, the disease was prevented by transferring lymph node cells from euthymic mice, but it was not prevented when CD4⁺ or CD25⁺ cells were depleted from these lymph node cells.¹⁶ Collectively, these data suggested that thymus-derived Treg cooperate with CD11c⁺ dendritic cells to prevent TEN in this animal model.¹⁶ In four patients with TEN, flow cytometry identified normal numbers of Treg in the peripheral blood, whereas their capacity to migrate into the skin and to suppress the activation of effector T cells was profoundly impaired, thereby allowing drug-specific T cells to function as cytotoxic T cells.⁸ The major histological difference between SJS/TEN and EMM is the presence of extensive necrosis of the epidermis: the full-thickness epidermal necrosis characteristically observed in SJS/TEN is not seen in the majority of

EMM cases. In our study, the histological density of CD4⁺ cells and Foxp3⁺ cells in EMM was significantly higher than that in SJS/TEN. Collectively, these data support the idea that Treg are involved in the salvage of cytotoxic T-cell-mediated epidermal injury. Because the densities of CD4⁺ cells and Foxp3⁺ cells were correlated in our study, an immunopathological evaluation of CD4⁺ cells or Treg could equally help to discriminate SJS/TEN from EMM.

Previous histological studies of SJS/TEN versus erythema multiforme (EM) focused on the degree of inflammatory cell infiltration, and controversial results have been reported.^{17–21} Most reports demonstrated more dermal inflammation and more exocytosis in EMM compared with SJS/TEN.^{17–20} Conversely, Quinn *et al.*²¹ reported that the density of inflammatory infiltrates in TEN varied and was correlated with the percentage of total body surface area sloughing and mortality. In our quantitative analysis, there was also an immunohistological spectrum in SJS/TEN that ranged from sparse CD8⁺ cells to extensive CD8⁺ cells, whereas the density of CD4⁺ cells was significantly lower than that in EMM. A previous immunopathological study demonstrated that the nature of inflammatory cells differed between EM and SJS/TEN: there was dense infiltration of T lymphocytes in EM, whereas macrophages and dermal dendrocytes predominated, with strong immunoreactivity for tumor necrosis factor- α in SJS/TEN.¹⁷ Our study confirmed the significantly higher density of CD68⁺ macrophages in SJS/TEN than in EMM ($P = 0.007$). In previous immunopathological studies of SJS/TEN, the density of CD1a⁺ cells in the epidermis was reported to be depleted²² or to be similar to that of normal skin.²³ We also failed to demonstrate significant depletion of CD1a⁺ cells in SJS/TEN because of the timing of biopsy in the early period (4.14 ± 3.48 days). In some cases of SJS/TEN in our series, where the epidermis exhibited full-thickness necrosis, the number of CD1a⁺ cells was depleted focally. Similar findings in a case of TEN have been reported elsewhere.²⁴

In conclusion, this study demonstrated significantly higher granulysin and perforin expression per CD8⁺ T cell in SJS/TEN and a significantly greater density of CD4⁺ T cells or Foxp3⁺ cells in EMM. These panels of antibodies for labeling cytotoxic molecules, CD4 and Treg should be useful for discriminating SJS/TEN and EMM based on the skin biopsy in the early phase of the disease.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partly supported by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

REFERENCES

- 1 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 92–96.
- 2 Roujeau JC. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; **24**: 726–729.
- 3 Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens–Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 539–543.

- 4 Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 2010; **37**: 407–412.
- 5 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**: 1343–1350.
- 6 Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009; **151**: 514–515.
- 7 Fujita Y, Yoshioka N, Abe R *et al.* Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 65–68.
- 8 Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; **182**: 8071–8079.
- 9 Suzuki T, Tate G, Ikeda K, Mitsuya T. A novel multicolor immunofluorescence method using heat treatment. *Acta Med Okayama* 2005; **59**: 145–151.
- 10 Henkart PA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. *Immunity* 1994; **1**: 343–346.
- 11 Peña SV, Hanson DA, Carr BA, Goralski TJ, Krensky AM. Processing, subcellular localization, and function of 519 (granulysin), a human late T cell activation molecule with homology to small, lytic, granule protein. *J Immunol* 1997; **158**: 2680–2688.
- 12 Kaspar AA, Okada S, Kumar J *et al.* A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin. *J Immunol* 2001; **167**: 350–356.
- 13 Hanson DA, Kaspar AA, Poulain FR, Krensky AM. Biosynthesis of granulysin, a novel cytolytic molecule. *Mol Immunol* 1999; **36**: 413–422.
- 14 Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N *et al.* NKp46⁺ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy* 2011; **66**: 1469–1476.
- 15 Roujeau JC, Moritz S, Guillaume JC *et al.* Lymphopenia and abnormal balance of T-lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 1985; **277**: 24–27.
- 16 Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2005; **35**: 1722–1730.
- 17 Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor α in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 605–608.
- 18 Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 1268–1272.
- 19 Paquet P, Piérard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997; **19**: 127–132.
- 20 Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol* 2011; **21**: 889–894.
- 21 Quinn AM, Brown K, Bonish BK *et al.* Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005; **141**: 683–687.
- 22 Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 598–604.
- 23 Caproni M, Torchia D, Schincaglia E *et al.* The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 319–324.
- 24 Merot Y, Gravalles E, Guillén FJ, Murphy GF. Lymphocyte subsets and Langerhans' cells in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1986; **122**: 455–458.

第17章 皮膚疾患

SBO 65 皮膚に関する代表的な疾患をあげることができる。

65・1 湿疹・皮膚炎群

外的あるいは内的に皮膚に到達したアレルゲンもしくは刺激物質を皮膚外に排除しようとする炎症反応の総称で、病因や病態は個々の病型（表 65・1）によりやや異なる。生体側の要因として皮膚バリア機能、皮脂分泌、発汗機能、免疫機能などがある。皮膚疾患患者の 1/3 以上を占め、最も頻度の高い疾患群である。治療はステロイド薬を中心とする外用療法が主体であり、^{掻痒}（かゆみ）が強い場合に抗アレルギー薬を内服する。脂漏性皮膚炎では *Malassezia* ^{*1} の関与に対し、ケトコナゾール外用薬や含有シャンプーを併用する。アトピー性皮膚炎 ^{*2} はアトピー性素因を有する患者に増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患である。

表 65・1 湿疹・皮膚炎群の分類

急性湿疹・亜急性湿疹・慢性湿疹
接触皮膚炎
アトピー性皮膚炎
脂漏性皮膚炎
貨幣状湿疹
自家感作性皮膚炎
うっ滞性皮膚炎
皮脂欠乏性湿疹
ビダール苔蘚
異汗性湿疹

湿疹 eczema

皮膚炎 dermatitis

*1 *Malassezia*: 不完全菌酵母の 1 属で皮膚の常在菌である。脂質好性であり、脂漏部位に豊富に存在し、脂漏性皮膚炎の発症、増悪に関与する。

ケトコナゾール
ketoconazole

*2 アトピー性皮膚炎については SBO 66 を参照。

65・2 じん麻疹

紅斑を伴う膨疹すなわち一過性、限局性の真皮浮腫が出没を繰り返す疾患で、通常強い掻痒感を伴う。膨疹は数時間以内に跡形なく消退する。誘因・原因を特定できない特発性じん麻疹が大多数を占める。このうち発症から 1 カ月以上を経過したものを慢性じん麻疹という。抗アレルギー薬（ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬）の内服が治療の基本である ^{*3}。

じん麻疹 hives, urticaria

*3 “蕁麻疹・血管浮腫の治療ガイドライン”に基づく病型分類、治療アルゴリズムについては SBO 68 を参照。

65・3 物理化学的皮膚障害

皮膚は環境と直接接する臓器のため、物理化学的障害を受けやすい。すなわち温熱による熱傷・電撃傷、寒冷による凍傷・凍瘡（しもやけ）、圧迫・摩擦などの機械的刺激による褥瘡、鶏眼（うおのめ）、べんち（たこ）、皮膚アミロイドーシス、太陽光線による日光皮膚炎や光線過敏症、放射線による急性・慢性放射線皮膚炎、化学物質による化学熱傷、薬剤性皮膚障害などがある。治療はこれらの原因除去が前提であるが、皮膚炎に対しては抗炎症療法、末梢循環障害に対しては血流改善、壊死・潰瘍に対してはデブリドマン ^{*4}、抗潰瘍外用療法や植皮術などが行われる。

*4 デブリドマン: 細菌感染創や壊死創において膿や挫滅組織を除去し新鮮な創にすることをいう。外科的デブリドマンと外用薬による化学的デブリドマンがある。

薬疹 (drug eruption) :
SBO 68 も参照.

中毒疹
intoxication dermatosis

*1 epidermal growth factor
の略.

紅斑 erythema

血管炎 angi(i)tis

水疱 blister

膿疱 pustule

*2 水疱症については SBO
68 を参照.

角化症 keratosis

*3 乾癬については SBO 68
を参照.

*4 雀卵斑: 一般的にそば
かすという.

65・4 中毒疹・薬疹

体外性物質もしくは体内で産生された物質が生体を障害して発疹を生じたものを**中毒疹**という。なかでも薬剤によるものを**薬疹**という。そのほかの原因として感染症、食物、自家中毒、虫刺やムカデ、マムシなどの咬傷がある。治療は体外性であれば原因薬剤/物質の遮断、体内性であれば原因疾患の治療が前提である。薬疹の発症機序としては蓄積・中毒性機序、アレルギー機序、上皮増殖因子(EGF^{*1})受容体阻害薬やキナーゼ阻害薬など分子標的薬の作用機序に基づく皮膚障害などがある。軽症の薬疹では原因薬の中止により速やかに軽快することが多いが、重症薬疹では発症早期から積極的な治療を要する。

65・5 紅斑症

紅斑を主体とする皮膚疾患群を**紅斑症**と総称する。代表的疾患は多形紅斑(多形滲出性紅斑)と結節性紅斑である。多形紅斑は真皮上層、ときに表皮におよぶ浅層の炎症で、臨床的には中央が赤黒くなるいわゆる虹彩状、標的状を呈する。病因として細菌、マイコプラズマ、単純ヘルペスウイルスなどに対する感染アレルギーや薬剤アレルギーがある。発熱や粘膜症状を伴う重症型多形紅斑はステーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症と同一の線上にある。結節性紅斑は皮下脂肪組織の隔壁を主体とする炎症で臨床的には紅斑の下床に硬結を触れ、圧痛がある。ときに発熱や関節痛などの全身症状を伴うことがある。

65・6 血管炎

血管炎の多くは全身性で皮膚を含む多臓器の血管が侵される。結節性多発性動脈炎には皮膚限局型もあるが、長い経過のうちに全身性に移行することがある。障害される皮膚血管の深さ・太さにより紅斑、紫斑、丘疹、水疱、膿疱、硬結、潰瘍など多彩な皮膚症状を呈する。

65・7 水疱症・膿疱症

水疱形成を主体とする皮膚疾患のうち感染症、物理化学的原因を除いたものを**水疱症**と総称する^{*2}。先天性遺伝性と後天性自己免疫性に分類される。一方、感染症を除き、無菌性膿疱を主体とする皮膚疾患を**膿疱症**と総称する。

65・8 角化症・炎症性角化症

表皮は基底細胞から分裂増殖し、有棘細胞、顆粒細胞を経て角層細胞へと分化する。この過程を角化といい、異常を示す疾患群を**角化症**と総称する。遺伝子の変異や異常により発症する遺伝性疾患が大半を占める。一方、角化異常に炎症症状が加わった疾患群を**炎症性角化症**と総称する。乾癬^{*3}が代表的疾患である。

65・9 色素異常症

メラニン色素の増強による色素増強症、減少消失による色素脱失症が大半を占める。色素増強症には肝斑・雀卵斑^{*4}、老人性色素斑、炎症後色素沈着などがあり、

色素脱失症としては尋常性白斑が代表的である。尋常性白斑には自己免疫機序によりメラノサイト（メラニン細胞）が障害される汎発型と自律神経障害により神経伝達物質がメラノサイトを障害する分節型がある。

65・10 膠原病

膠原病 collagen disease

全身の結合組織を主要な病変の場とし、おもに自己免疫機序により、皮膚を含む全身諸臓器に多彩な病変を生ずる疾患群である。限局性強皮症（モルフェア）や皮膚エリテマトーデスなど皮膚に病変が限局するものもある。全身性強皮症には皮膚硬化が比較的軽度で肘関節を越えない限局性と皮膚硬化が高度で肘関節を越えて急速に進行するびまん性のタイプがある。診断には皮膚生検が重要である。皮膚筋炎には皮膚症状と筋肉痛、筋力低下などの筋症状があるが、皮膚症状のみの場合もある。10～30%に内臓悪性腫瘍を合併する。全身性エリテマトーデスに特異的な皮膚症状としては頬部紅斑、びまん性脱毛、しもやけ様紅斑などがある。

65・11 非感染性肉芽腫

肉芽腫 granuloma

肉芽腫とは単球/マクロファージ系細胞が中心的役割を果たす慢性増殖性炎症と定義され、肉芽腫性炎症ともよばれる。感染性肉芽腫の代表が結核であり、非感染性肉芽腫の代表的疾患がサルコイドーシスである。サルコイドーシスではさまざまな部位に多彩な皮膚症状がみられる。診断には皮膚生検による病理検査を必要とする。皮膚以外では眼病変、肺門リンパ節腫脹、肺病変、心病変などがある。わが国ではサルコイドーシスによる死亡例の60%は心病変による。

65・12 皮膚感染症

皮膚感染症の病原体による分類を表65・2(p.350)に示す。各病原体による感染症は皮疹の部位、分布、性状におおのこの特徴があり、これらの特徴から各感染症を疑い、培養もしくは抗体検査などにより診断を確定する。

65・13 母斑・母斑症

母斑 birth mark

母斑とは胎生期の異常に由来する限局性の皮膚奇形もしくは過誤腫・奇形腫的病変をいう。一般的には先天性から乳児期に生ずるものが多いが、母斑によってはどの年代にも生じうる。最も高頻度に見られるのが色素性母斑（母斑細胞母斑）である。このほか皮膚を構成する各要素、付属器にそれぞれ母斑がある*。

* 例：表皮母斑、脂腺母斑、エクリン母斑、結合組織母斑、立毛筋母斑など。

母斑が皮膚に限局せず、他の器官や臓器におよび全身性疾患の性質を有するものを母斑症という。

65・14 皮膚腫瘍

皮膚腫瘍 skin neoplasm

皮膚ならびに皮膚付属器を構成する各細胞から良性腫瘍、悪性腫瘍を生ずる。それぞれに上皮系と間葉系に大別される。

高頻度に見られる良性腫瘍として表皮に分化する嚢腫である粉瘤、高齢者にみ

表 65・2 皮膚感染症の病原体による分類

疾患名	病原体	主要症状	疾患名	病原体	主要症状
細菌感染症			スピロヘータ, リケッチアによる感染症		
せつ/よう	<i>Staphylococcus aureus</i>	発赤局面上に1個/ 複数の膿栓	梅毒	<i>Treponema pallidum</i>	硬性下疳, ばら疹, 梅毒性乾癬など
ひょう疽	<i>S. aureus, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes</i>	爪郭の発赤, 腫脹	つつが虫病	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	刺し口, 撒布疹
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	<i>S. aureus</i> (表皮剥脱毒素)	摩擦部の紅斑, 表皮剥脱, 落屑	ライム病	<i>Borrelia</i> 属	環状紅斑
溶連菌感染症	<i>S. pyogenes</i>	全身紅斑, 苺舌	ウイルス感染症		
蜂窩織炎	<i>S. aureus</i> , レンサ球菌 (<i>Streptococcus</i> 属)	発赤, 腫脹, 硬結, 局所熱感	単純ヘルペス	単純ヘルペスウイルス	小水疱, びらん
壊死性筋膜炎	<i>S. pyogenes, S. aureus</i> など	発赤, 紫斑, 血疱, 壊死, 激痛	水痘	水痘・帯状疱疹ウイルス	紅斑, 小水疱
皮膚結核	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	紅斑局面, 膿瘍	帯状疱疹	水痘・帯状疱疹ウイルス	紅斑, 小水疱が带状に分布
真菌感染症			手足口病	コクサッキーウイルス, エンテロウイルス	手足口に弛緩性水疱, 疼痛
白癬症	<i>Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes</i> など	紅斑, 鱗屑, 水疱, 角化など	麻疹	麻疹ウイルス	発熱, 斑丘疹
皮膚カンジダ症	<i>Candida albicans</i>	紅斑, 膿疱, 鱗屑, 浸軟	風疹	風疹ウイルス	発熱, 小紅斑
癬風	<i>Malassezia</i> 属	色素斑, 脱色素斑, 微細な鱗屑	伝染性紅斑	ヒトパルボウイルス B19	顔面紅斑, 四肢レース状紅斑
			突発性発疹	ヒトヘルペスウイルス 6,7 型	高熱後に風疹様小紅斑
			尋常性疣贅	ヒトパピローマウイルス	表面顆粒状の角化性結節

られる代表的良性皮膚腫瘍である脂漏性角化症, 間葉系では脂肪腫, 皮膚線維腫がある。

イミキモド imiquimod

日光角化症 (老人性角化症) は皮膚有棘細胞癌の代表的前駆性病変であり, 高齢者露光部に高頻度にみられる。治療は炭酸ガスレーザーや切除のほか, 2011年よりイミキモド外用による局所免疫療法が保険適用された。

皮膚悪性腫瘍として最も頻度が高いのは基底細胞癌である。大半が高齢者の顔面に生ずる。日本人では黒褐色調を呈することが多い。局所浸潤し組織を破壊するが転移はまれで完全な切除により完治する。

有棘細胞癌は高齢者の顔面や手背など日光曝露部位に好発する。熱傷瘢痕などの前駆病変から生ずることもある。治療は手術による切除を基本とする。

悪性黒色腫はメラノサイトが存在する部位には粘膜を含め, どこにも発生しうる。日本人では従来から足底などの末端黒子黒色腫が多いが, 2000年代に入って体幹・四肢中枢側に好発する表在拡大型黒色腫や悪性黒子黒色腫も増加している。組織学的腫瘍厚が予後と密接に関連する。抗腫瘍薬の効果は限定的であり, 早期発見, 早期の完全切除が重要である。

SBO 68 以下の疾患について概説できる。

じん麻疹, 薬疹, 水疱症, 乾癬, 接触皮膚炎, 光線過敏症

68・1 じん麻疹

じん麻疹 hives, urticaria

紅斑と膨疹すなわち数時間で消失する皮膚の限局性浮腫が出没を繰返し、かゆみを伴う。アレルギー機序や自己免疫機序など種々の要因により肥満細胞が脱顆粒し、ヒスタミンをはじめとする化学伝達物質の作用により症状が発現する。日本皮膚科学会による“蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン^{*}”における病型分類(表68・1)を示す。第二世代のヒスタミンH₁受容体拮抗薬すなわちわが国でいう抗アレルギー薬が治療の中心である。胎児の催奇形性の危険性がある妊娠4カ月まではH₁受容体拮抗薬内服は原則として中止する。妊娠の可能性がある場合は排卵日から2週間までは同薬を内服し、それ以後は月経があれば内服を再開する。

ヒスタミン histmine

^{*} 日本皮膚科学会, “蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン”, 日本皮膚科学会雑誌, 115, 703-715 (2005).

表 68・1 じん麻疹の分類と各病型の特徴^{a)}

I. 特発性のじん麻疹 (明らかな誘因なく、毎日のように繰返し症状が現れる)	
1. 急性じん麻疹	発症して1カ月以内のもの。細菌・ウイルス感染などが原因となっていることが多い。
2. 慢性じん麻疹	発症して1カ月以上経過したもの。原因を特定できないことが多い。自己免疫性の仕組みで起こるものがある。
II. 特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができるじん麻疹 (刺激が加わった場合にのみ症状が現れる)	
3. 外来抗原によるアレルギー性のじん麻疹	食物や薬剤、植物などに含まれる抗原物質に生体がさらされて起こる。
4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーにおけるじん麻疹	特定の食物摂取後2~3時間以内に運動すると、じん麻疹、気分不良、呼吸困難などのアナフィラキシー症状を起こす。
5. 外来物質による非アレルギー性のじん麻疹	特定の食物、薬剤、環境物質により起こるがIgEが関与しない。
6. 不耐症によるじん麻疹	アスピリンをはじめとする消炎鎮痛薬、色素、防腐剤、サリチル酸を多く含む食品などにより起こる。
7. 物理性じん麻疹	機械的擦過(機械性じん麻疹)、冷水・冷風などで皮膚(体)が冷えること(寒冷じん麻疹)、日光に当たること(日光じん麻疹)などの物理的刺激により表れる。
8. コリン性じん麻疹	入浴や運動、精神的緊張などの発汗刺激により起こる。一つ一つの皮膚の膨らみが1~4mmと小さい。
9. 接触じん麻疹	皮膚に何らかの物質が接触すると、その部位に一致して生じる。
III. 特殊なじん麻疹またはじん麻疹類似疾患	
10. 血管性浮腫	唇やまぶたなどが突然腫れあがり、2~3日かけてもとに戻る。多くの場合かゆみはない。まれに遺伝。
11. じん麻疹様血管炎	じん麻疹に似るが、個々の皮疹が24時間以上持続し、組織学的に血管炎が証明される。全身性エリテマトーデスの初期症状のことがある。
12. 振動じん麻疹(振動血管性浮腫)	局所的な振動負荷によりじん麻疹または血管性浮腫が生じる。
13. 色素性じん麻疹	褐色の斑または局面が単発または多発する。組織学的には良性的肥満細胞が異常に増殖したもの。皮疹部を擦過すると膨疹が表れる。

a) 出典: 秀道広, ‘皮膚科セミナーウム——蕁麻疹’, 日本皮膚科学会雑誌, 117, 1272 (2007).

薬疹 drug eruption

68・2 薬疹

薬剤の全身投与により生じた皮疹・粘膜疹を薬疹という。主体となる原発疹や類似する既存の皮膚疾患による分類が頻用されている。じん麻疹型やアナフィラキシー型は即時型アレルギー機序が、固定薬疹、多形紅斑型、ステーブンス・ジョンソン症候群（SJS^{*1}）や中毒性表皮壊死症（TEN^{*2}）などでは細胞性免疫機序が考えられる。薬剤性過敏症候群（DIHS^{*3}）では液性・細胞性免疫の異常とヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）やサイトメガロウイルスなどヘルペス属ウイルスの再活性化が関与する。上皮増殖因子（EGF）受容体阻害薬やキナーゼ阻害薬など分子標的薬による手足症候群や瘡瘡様皮疹などは薬剤アレルギーではなく、薬剤の薬理作用自体による皮膚障害である。

原因薬の中止により速やかに軽快する薬疹は問題ないが、生命予後を脅かす薬疹や失明など後遺症を残す薬疹は重症薬疹として取扱う。アナフィラキシー型、SJS、TEN、DIHSがこれに該当する。死亡率はSJSで3%、TENで約20%、DIHSで約10%である。SJSとTENの大多数は表皮の壊死性障害という共通の病態を有し、表皮剝離面積が体表面積の10%未満の場合をSJS、10%以上の場合をTENと診断する。発症早期にSJS/TENを疑う症状のポイントは1) 持続する高熱、2) 口唇粘膜など皮膚粘膜移行部の広汎な出血性びらん、3) 眼の充血や眼脂、4) 盛り上がりせず中央部が赤黒く、ときに水疱を伴う多形紅斑様皮疹（扁平非典型的標的病変）が体幹優位に分布する皮膚所見である。早期診断に迷う場合は皮膚生検により顕著な表皮の壊死の有無を確認する。SJS/TENは救命ならびに後遺症の阻止に全力を尽くすべく、発症早期からの集中治療が重要である。厚生労働科学研究班によりSJS/TENの治療指針^{*4}が作成されている。被疑薬の中止、嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法の第一選択は発症早期であれば高用量副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。中

*1 SJS: Stevens-Johnson syndrome の略。

*2 TEN: toxic epidermal necrolysis の略。

*3 DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome の略。

*4 相原道子ら, 'Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針', 日本皮膚科学会誌, 119, 2157-2163 (2009)

表 68・2 薬剤性過敏症候群 (DIHS) の診断基準 2005^{a)} (一部省略)

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、発症後2~3週間後にヒトヘルペスウイルス6型 (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℃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 (11,000/ μ L以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1500/ μ L以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型 DIHS: 1~7すべて

非典型 DIHS: 1~5すべて、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。

a) 出典: 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業, "難治性疾患 (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", 平成17年度総括・分担研究報告書, p.1-15 (2006).

等症ではプレドニゾン換算で0.5~1.0 mg/(kg・日)、重症では1~2 mg/(kg・日)で開始する。重症例や急速に進展する症例ではメチルプレドニゾン500~1000 mg/日、3日間のパルス療法も考慮する。経過により血漿交換療法やヒト免疫グロブリン製剤静注療法を追加する。

プレドニゾン
prednisolone
メチルプレドニゾン
methylprednisolone

DIHSの診断基準を表68・2に示す。治療は副腎皮質ステロイド薬の全身投与が中心である。少量からの漸増法は重症化や遷延化をまねくおそれがある。投与開始を急がず病勢を十分見極めたうえで、少なくともプレドニゾン換算0.5~1.0 mg/(kg・日)の十分量より投与を開始し、緩徐に漸減する。急速な減量はヘルペス属ウイルスの再活性化による臓器障害を重症化する危険があり注意を要する。サイトメガロウイルスやHHV-6による臓器炎が明らかな場合は抗ウイルス薬であるガンシクロビルやホスカルネットに加え、 γ グロブリン製剤の併用を考慮する。

ガンシクロビル
ganciclovir
ホスカルネット
foscarnet

68・3 水疱症

水疱 blister

水疱症には遺伝子異常に基づく皮膚構成タンパク質の脆弱性により水疱を形成する先天性表皮水疱症と皮膚構成タンパク質に対する自己抗体により水疱を形成する自己免疫性水疱症がある。

最も頻度が高い自己免疫性水疱症は水疱性類天疱瘡である。BP180 (Ⅷ型コラーゲン)・BP230に対する自己抗体により表皮下水疱を生ずる。治療は副腎皮質ステロイド薬内服が中心であり、難治例に血漿交換療法や免疫抑制薬が併用される。

尋常性天疱瘡は表皮細胞の接着分子であるデスマoglein 1と3に対する自己抗体により表皮内水疱を生ずる疾患である。半数以上の症例で口腔粘膜に水疱・びらんが初発し、続いて皮膚に弛緩性水疱を生ずる。一般的に難治であり高用量の副腎皮質ステロイド薬により治療を開始する。しばしば免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法、免疫抑制薬などの併用を要する。

68・4 乾癬

乾癬 psoriasis

銀白色の厚い鱗屑・落屑を伴う浸潤性紅斑を主要症状とし、慢性炎症と角化異常を本態とする皮膚疾患である。尋常性乾癬が約90%と大多数を占める。約半数に搔痒を伴う。内臓疾患以上に患者の生活の質(QOL*)を低下させる疾患であり、社会生活に支障を来す患者もいる。病因についてはなお不明な点が多いが、自己免疫機序に基づくT細胞免疫系の過剰反応と考えられる。

* quality of life の略。

尋常性乾癬治療の基本方針を乾癬治療ピラミッド計画(図68・1, p.362)に示す。最初に行う基本的治療は抗炎症作用を有するストロンゲストもしくはベリーストロン克蘭クの副腎皮質ステロイド外用薬と表皮細胞の増殖抑制、分化誘導作用を主体とする活性型ビタミンD₃外用薬の組合わせである。両剤の混合、重層塗布、時間あるいは曜日による塗分けなどが行われる。最終的には活性型ビタミンD₃外用薬単独での治療を目指す。副腎皮質ステロイド外用薬は効果の発現が早い。皮膚が再発するまでの時間が短い傾向がある。長期の使用により皮膚

*1 顔面・頸部に副腎皮質ステロイド外用薬を長期連用することにより生ずる副作用。発赤、ほてりに始まり、高度になると丘疹、膿疱を混じり灼熱感を伴う。
 エトレチナート
 etretinate

*2 TNF- α (tumor necrosis factor α): 腫瘍壊死因子 α

萎縮作用や毛細血管拡張，顔面では酒さ様皮膚炎*1など局所的副作用が問題である。活性型ビタミンD₃外用薬は効果の発現が遅いが，いったん軽快すれば皮疹が再発するまでの時間は長い。活性型ビタミンD₃外用薬の副作用として過剰使用，吸収過剰による高カルシウム血症に十分注意する必要がある。

エトレチナートは外用療法や光線療法で十分な効果が得られない尋常性乾癬，膿疱性乾癬および紅皮症性乾癬に対し0.5～1.0 mg/(kg・日)で投与が検討される。副作用として口唇炎が必発する。肝機能障害にも注意を要する。催奇形性に関する説明・同意は文書で行う。生殖年齢の患者については投与中はもちろん，投与終了後も女性で2年間，男性で6カ月間の避妊が必要である。

尋常性乾癬で治療に抵抗性を示す患者，QOLが障害されている患者，それまでの治療に満足が得られない患者がシクロスポリン内服治療の適応である。腎機能（血清クレアチニン値）と血圧を定期的にモニターする。

ピラミッドの頂点に位置するのがTNF- α *2阻害薬をはじめとする生物学的製剤である。使用に際しては日本皮膚科学会による“乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版）”に準拠する。副作用として最も警戒すべきは結核を中心とする感染症である。2カ月ごとに点滴静注するインフリキシマブ，2週間ごとに皮下注射するアダリムマブ，3カ月ごとに皮下注射するウステキヌマブの3剤が保険適用されている。

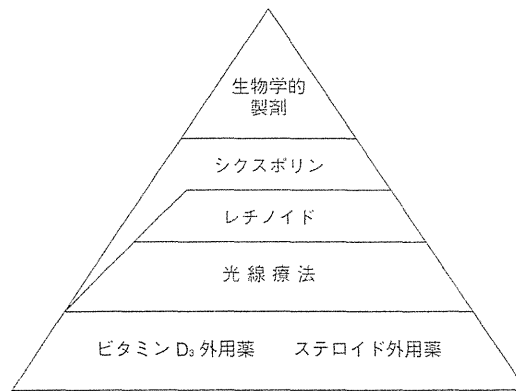


図 68・1 乾癬治療のピラミッド計画 飯塚 一，日本皮膚科学会雑誌，116，1285-1293（2006）より一部改変。

接触皮膚炎
 contact dermatitis

68・5 接触皮膚炎

外部から皮膚に接触した物質により引き起こされる皮膚炎を総称する。化学物質自体の毒性により生ずる一次刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎に分類される。アレルギー性は経表皮的に侵入した抗原に対して樹状細胞が抗原呈示細胞として働き，リンパ球が浸潤して生ずる遅延型過敏反応である。病歴より可能性の高い原因を排除・回避したうえでステロイド外用を中心とした治療を行う。接触原の検査としてパッチテストが有用である。病変部位，病変の性状によりステロイド薬のランクや外用方法を選択する。

68・6 光線過敏症

光線過敏症
photodermatosis

太陽光線は過剰に当たれば誰にでも日光皮膚炎を生ずるが、少量当たっただけでも過剰反応を生ずる場合を光線過敏症という。診断のポイントは光線が当たる鼻部、頬部などに紅斑、丘疹、小水疱などの症状が強く、下顎の下面や耳後など光線が当たりにくい部位には皮膚症状を欠くことである。光線過敏症は外因性と内因性に分けられる。頻度が多いのは外因性で、なかでも薬剤によるものである。頻度の高い原因薬剤としてニューキノロン系抗菌薬、チアジド系降圧利尿薬、オキシカム系鎮痛薬などがある。作用機序としては光毒性と光アレルギー性がある。慢性多型日光疹、日光じん麻疹、慢性光線性皮膚炎は後天性に生ずるが原因不明である。色素性乾皮症、骨髄性ポルフィリン症は遺伝性疾患である。生じた炎症症状にはステロイド外用薬を中心に対症的治療を行う。予防対策として日傘、長袖長ズボン、帽子などによる物理的遮光とサンスクリーン剤による化学的遮光を指導する。