

# 症例

## 敗血症性ショック中に発症した中毒性表皮壊死症の1例

稲川 紀章\*<sup>1,2</sup> 高村 直子\*<sup>1</sup> 宮川 まみ\*<sup>1</sup>  
 長谷川美紀\*<sup>1</sup> 相原 道子\*<sup>2</sup> 一山 伸一\*<sup>1</sup>

### 要 約

83歳，男性。下部消化管穿孔の術後感染症から敗血症性ショックとなり，ICUで全身管理されていた。イミペネム・シラスタチン（IPM/CS）投与2日後に，体幹を中心にびまん性紅斑と一部表皮剥離が出現。皮膚症状と経過からびまん性紅斑進展型の中毒性表皮壊死症と診断。第3病日から連日3日間単純血漿交換療法を，第5病日から大量免疫グロブリン療法（0.4g/kg/日，連日3日間）を，その後はステロイド投与を行い，軽快した。DLSTではIPM/CSがSI値230%と陽性。重症感染症を合併し，ステロイド大量投与が困難な場合，早期に単純血漿交換療法と大量免疫グロブリン療法を行うことは極めて有用であると考へた。

キーワード：中毒性表皮壊死症，敗血症性ショック，血漿交換療法，大量免疫グロブリン療法

### I. はじめに

中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis, 以下TEN）は高熱を伴って発症する紅斑で，表皮の壊死性傷害により水疱形成や広範な表皮剥離を生じる疾患である。原因の大部分は薬剤であり，粘膜疹や臓器障害を伴うことが多く，感染症や多臓器不全などによる致死率の高い最重症薬疹である。Stevens-Johnson症候群（以下SJS）で発症するものが多いが，より重篤な臨床型として全身のびまん性紅斑で始まり急激に剥離をきたすものがある。後者は欧米およびわが国<sup>1)</sup>の診断基準のいずれにおいても体表面積の10%以上の表皮剥離をきたした段階でTENと診断される。治療としてのステロイド大量投与は感染症を誘発するため否定的な意見が根強かったが<sup>2)</sup>，今日ではステロ

イドの使用はTEN発症早期に限ればその有効性は欧米でも受け入れられてきている<sup>3)</sup>。わが国では現在ステロイド投与がTENの治療の主流であり<sup>4)</sup>，厚生労働科学研究の研究班により作成されたSJSおよびTENの治療指針（2009年版）<sup>1)</sup>ではステロイド薬を第一選択とし，重症例では発症早期にパルス療法を含む高用量で開始することを推奨している。

今回われわれは，下部消化管穿孔の術後感染から敗血症性ショックをきたし，ICU管理中に発症したびまん性紅斑進展型TENを経験した。早期に単純血漿交換療法（plasma exchange, 以下PE）を施行し，さらに大量免疫グロブリン療法（high-dose intravenous immunoglobulin, 以下high-dose IVIG）とステロイドを併用することで救命し得た症例を経験した。TENの治療におけるこれらの効

\*1 Noriaki INAGAWA, Naoko TAKAMURA, Mami MIYAKAWA, Miki HASEGAWA & Shinichi ITIYAMA, 横須賀共済病院, 皮膚科（主任：一山伸一 部長）

\*2 Noriaki INAGAWA & Michiko AIHARA, 横浜市立大学附属病院, 皮膚科（主任：相原道子 教授）  
 別刷請求先 稲川紀章：横須賀共済病院皮膚科（〒238-8558 横須賀市米が浜通 1-16）

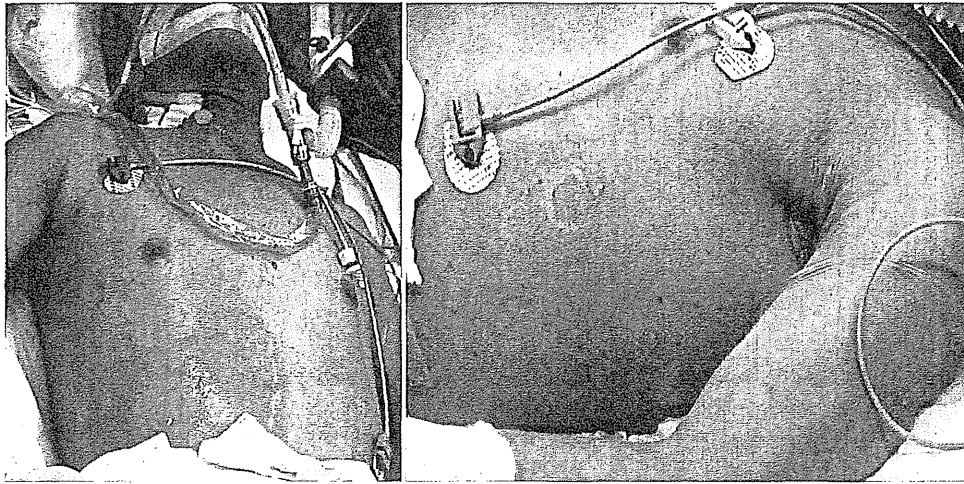


図1 初診時臨床像：多形滲出紅斑様皮疹

果について若干の考察を加え報告する。

## II. 症 例

患 者 83歳, 男性

初 診 2008年12月26日

主 訴 発熱と全身の紅斑・表皮剥離

既往歴 糖尿病, C型肝炎, 胃潰瘍, 直腸癌

現病歴 2008年12月24日, 下部消化管穿孔  
に対し手術を施行したが, 術後感染症から敗血症  
性ショックをきたし, ICUにて全身管理となっ  
た。イミペネム・シラスタチン (IPM/CS) 投与  
2日後, 体幹を中心にびまん性紅斑と一部表皮剥  
離が出現し (第1病日), 当科受診した。

現 症 体温 38.5°C, 血圧 128/64 mmHg, 脈拍  
112回/分。体幹を中心にびまん性紅斑を認め, 体  
表面積の10%に及ぶ表皮剥離・びらんを伴って  
いた。Nikolsky現象陽性。多形滲出性紅斑様の皮  
疹や眼球および眼瞼結膜瞼結膜充血, 口唇および  
口腔粘膜の発赤・びらんは認めなかった (図1)。

臨床検査所見 WBC 4900/ $\mu$ l (neu 70.5%, eo  
1.0%, lym 8.5%, aty-ly 0%), RBC  $364 \times 10^4$ / $\mu$ l,  
Hb 11.3 g/dl, Plt  $3.7 \times 10^4$ / $\mu$ l, TP 4.4 g/dl, Alb  
2.3 g/dl, T-Bil 0.6 mg/dl, AST/ALT 149/46 IU/l,  
LDH 318 IU/l, ALP/ $\gamma$ -GTP 144/24 IU/l, CK 2087  
IU/l, Na/K/Cl 138/4.7/102 mEq/l, BUN/Cr 38/  
1.53 mg/dl, Amylase 2098 IU/l, CRP 28.4 mg/dl,

HbA1c 7.8%, PT (INR) 1.8, APTT 62.8 sec,  
FDP 186.3  $\mu$ g/ml, Fib 382 mg/dl。DICスコア8点  
(急性期DIC診断基準)。尿: 蛋白 (±), 糖 (±),  
潜血 (-)。

動脈血ガス pH 7.245, PaCO<sub>2</sub> 26.1 mmHg, PaO<sub>2</sub>  
87.2 mmHg, BE -14.9 mEq/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 10.9 mEq/l  
細菌培養 びらんから表皮ブドウ球菌検出。

治療および経過 びまん性紅斑と10%に及ぶ  
表皮剥離およびNikolsky現象陽性から, びまん性  
紅斑進展型TEN (TEN without spots)と診断した。  
被疑薬であるIPM/CSの投与を中止するも紅斑  
とびらんの拡大が続いたため, 第3病日から連日  
3日間PEを施行した。PEの方法として膜は  
Plasma flo OP-05 W® (旭化成クラレメディカル),  
血漿交換装置はPlasauto IQ® (旭メディカル), フ  
ラスマフェレーシス療法用回路はPT-900N-A®  
(旭化成クラレメディカル)を使用した。血漿処理  
量は3日間で計10400 ml, 置換液に新鮮凍結血漿  
剤 (fresh frozen plasma, 以下FFP)を計110単位  
使用した。PE開始後, びらんの拡大は止まった  
ものの紅斑は著変なく, 紫斑の形成や多量の滲出  
液がみられたことから (図2), 病勢の完全な抑制  
には至っていないと判断し, 第5病日のPE終了  
直後からhigh-dose IVIG (0.4 g/kg/日)を連日3  
日間施行した。

投与開始直後から体幹の紅斑は著明に軽快した

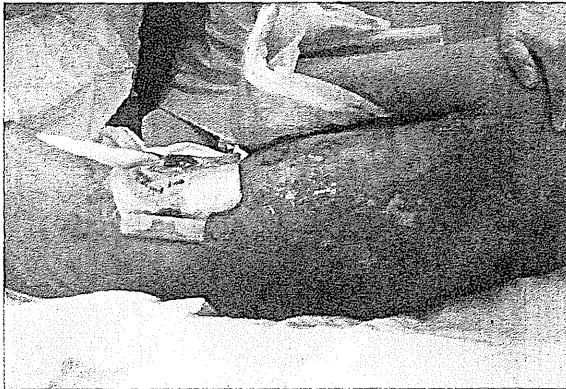


図2 PE開始後の臨床像

ものの、びらんの上皮化がみられないため、第9病日からベタメサゾン（リンデロン®）8mg/日の投与を開始した。ステロイド投与開始後、びらん部に島状の上皮化がみられたため漸減し、第24病日に中止した（図3）。その後、患者は後遺症を残さず治癒した。第29病日に施行したIPM/CSによるリンパ球刺激試験（DLST）はSI値230%と陽性であり、経過とあわせてIPM/CSによる

TEN型薬疹と診断した。

### Ⅲ. 考 察

TENは致死率が約20～35%と予後不良な最重症型の薬疹である<sup>5)6)</sup>。予後の判定法としてはSCORTEN (a severity-of-illness score for TEN)<sup>7)</sup>（表1）が提唱され、治療効果の評価に用いられている。自験例は、SCORTENも1および4～7を満たし、計5点（推定致死率90%）と極めて重篤であった。TENの基本的病態は細胞傷害性T細胞（Tc細胞）による直接的傷害およびTc細胞やナチュラルキラー（NK）細胞により産生されるグランザイム、パーフォリン、グランジュリンといった細胞傷害性顆粒内蛋白による表皮細胞の傷害である<sup>8)9)</sup>。さらに活性化された単球/マクロファージ系細胞により産生されたTNF $\alpha$ や主としてT細胞から産生されたIFN $\gamma$ による作用が加わり、重篤化する<sup>10)</sup>。

なお、表皮細胞におけるFasの発現やT細胞の活性化による血漿中の可溶性Fasリガンド（sFasL）の増加が報告され、Fas/FasL系を介した

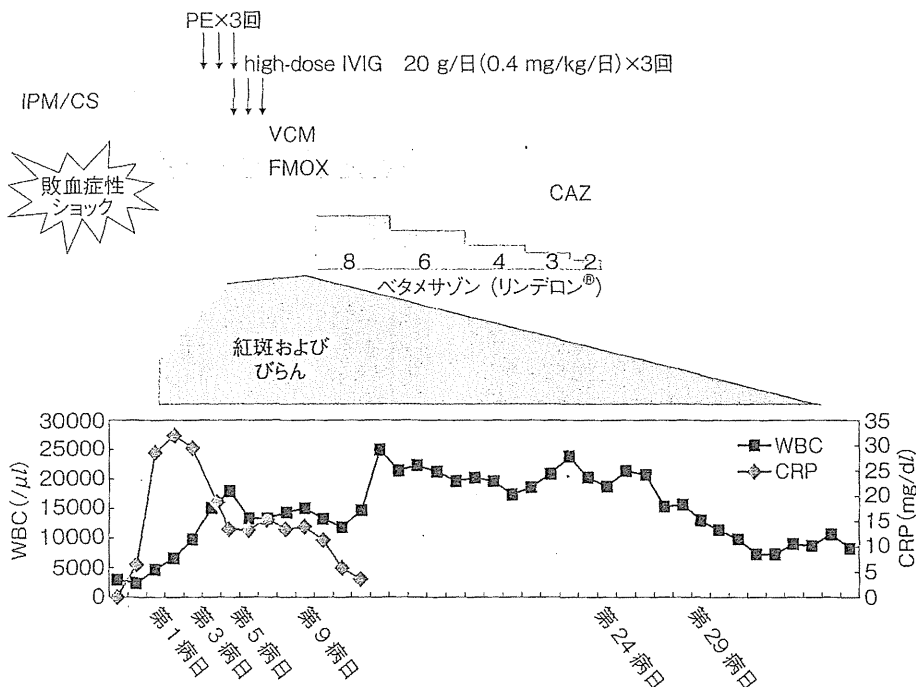


図3 経過図

表1 SCORTEN (a severity-of-illness score for TEN)

SCORTEN (点)	推定死亡率
0~1	3.2%
2	12.1%
3	35.3%
4	58.3%
≥5	90%

それぞれ1点とする(合計最大7点)。

アポトーシスの関与が提唱されていたが、これは現在疑問視されている。その理由として血漿中の sFasL は発症の極早期に上昇し、水疱やびらんが形成される 3~6 日後にはほぼ正常値に戻ること<sup>11)</sup>、TEN だけでなく薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS) やその他の肝障害の著しい薬疹でも血漿中の sFasL の著しい上昇がみられること<sup>11)</sup>などが挙げられる。TEN の発症早期におけるステロイドパルス療法は、活性化したこれらの細胞による表皮傷害やサイトカイン産生を抑制することにより効果を発揮すると考えられている。一方、血漿交換療法は、その有効性により<sup>12)</sup>2006 年 4 月から TEN と SJS で保険適応が認められた。PE は分離血漿をすべて廃棄し、置換液である FFP に交換する方法であり、薬剤やその代謝産物の除去に加えてサイトカインの除去により効果を発揮すると推察される。以前は血漿中の sFasL の除去も効果発現機序のひとつとして挙げられていたが、現在では上記の理由で少なくとも治療における sFasL の除去の意義は少ないものと考えられている。

自験例は下部消化管穿孔術後の敗血症性ショックの治療中に発症したびまん性紅斑進展型 TEN であり、ステロイドの大量投与は施行困難であったため、PE 療法を選択した。それにより表皮剝離の進行は止まったものの、病勢の抑制は十分ではなく再上皮化の開始がみられなかった。これは PE では細胞傷害性 T 細胞の活性を抑制できないためと考えられた。そこで、high-dose IVIG を併用した。High-dose IVIG は TEN の治療に対し本邦では保険適応ではないが、その有効性について

は以前から学会などで報告が相次いでいる<sup>13)</sup>。その効果発現機序は免疫調整作用とされているが詳細は明らかではない。自験例では 20 g/日を 3 日間投与し、紅斑は軽快した。加えてステロイドを投与することによりさらなる炎症の抑制と再上皮化を促し、わずかに 15 日でステロイドは中止可能であった。また、自験例は TEN 発症時すでに敗血症を起こしており、high-dose IVIG が、感染症コントロールに非常に有用であったと考える。

自験例は重篤であったが、刻一刻と変化する皮膚の状態を正確に評価し、時期を逸せず適切な治療を行ったことが救命につながったと考えた。

(2011 年 7 月 6 日受理)

#### 文 献

- 1) 相原道子ほか：日皮会誌, 119 : 2157-2163, 2009
- 2) Guibal F et al : Arch Dermatol, 131 : 669-672, 1995
- 2) Pereira FA et al : J Am Acad Dermatol, 56 : 181-200, 2007
- 3) Yamane Y et al : Allergol Int, 56 : 419-425 2007
- 5) 南光弘子：日皮会誌, 115 : 1155-1162, 2005
- 6) 北見 周ほか：J Environ Dermatol Cutan Allergol, 3 : 18-22, 2009
- 7) Bastuji-Garin S et al : J invest Dermatol, 115 : 149-153, 2000
- 8) 池澤善郎：皮膚科臨床アセット 2, 薬疹診療のフロントライン, 相原道子専門編集, 古江増隆総編集, 中山書店, 2011, 79-89 頁
- 9) Chung WH et al : Nat Med, 14 : 1343-1350, 2008
- 10) Nassif A et al : J Invest Dermatol, 123 : 850-855, 2004
- 11) Murata J et al : J Allergy Clin Immunol, 122 : 992-1000, 2008
- 12) Yamada H et al : Ther Apher Dial, 12 : 355-359, 2008
- 13) Prins C et al : Arch Dermatol, 139 : 26-32, 2003

## 慢性腎不全と結核罹患患者に生じた 中毒性表皮壊死症の1例\*

松山阿美子<sup>\*1</sup>・守屋 真希<sup>\*1</sup>・佐野 沙織<sup>\*1</sup>・高橋 一夫<sup>\*1</sup>  
山本 昌樹<sup>\*2</sup>・佐々木昌博<sup>\*2</sup>・高橋 幸利<sup>\*3</sup>・池澤 善郎<sup>\*1</sup>  
相原 道子<sup>\*1</sup>

**要 約** 68歳，女性．強皮症腎で血液透析中．2010年8月肺結核に対しHRZE〔イソニアジド(INH)，リファンピシン(RFP)，ピラジナミド(PZA)，塩酸エタンブロール(EB)]療法が開始された．同年10月発熱，全身に痒疹を伴う紅斑が出現し，翌日当科を受診した．発症前に抗結核薬以外に薬剤変更がなく，抗結核薬による薬疹を考えた．第2病日には口唇のびらんと四肢の水疱が出現し，臨床，病理組織所見より中毒性表皮壊死症と診断した．ステロイドパルス療法開始するもびらは拡大し，透析に加えて単純血漿交換療法(plasma exchange:PE)の併用で治療した．治療後，治療目的でINHとRFPを少量より投与開始し，症状の誘発はみられなかった．透析患者に発症した感染症を伴う中毒性表皮壊死症において，十分な管理のもとに速やかにステロイドパルス療法やPEを行うことは有用であり，予後の改善につながると考えた．

**キーワード** 中毒性表皮壊死症，慢性腎不全，強皮症，血漿交換療法，抗結核薬

松山阿美子，他：臨皮66：491-496，2012

### はじめに

中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)は，全身に及ぶ紅斑と広範な水疱・表皮剝離を認める疾患であり，薬疹のなかで最も重篤なものである<sup>1)</sup>．その原因薬は抗菌薬，抗癌薬，消炎鎮痛薬が多くを占めるものの，抗結核薬によるものは稀である．今回，われわれは強皮症腎による慢性腎不全患者が肺結核治療中に発症した

TENを経験した．患者は透析中であつたが，ステロイドパルス療法に加え，単純血漿交換療法(plasma exchange:PE)を3回施行し，感染症の悪化もなく，治療した．慢性腎不全と感染症というハイリスクTEN患者におけるステロイドパルス療法とPEの有用性について報告する．

\* A case of toxic epidermal necrolysis with chronic renal failure and tuberculosis

<sup>\*1</sup> Amiko MATSUYAMA, Maki MORIYA, Saori SANO, Kazuo TAKAHASHI, Michiko AIHARA and Zenro IKEZAWA : 横浜市立大学医学部皮膚科学 Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

<sup>\*2</sup> Masaki YAMAMOTO and Masahiro SASAKI : 横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学 Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

<sup>\*3</sup> Yukitoshi TAKAHASHI : 国立静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部・小児科 Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan  
〔論文責任者〕松山阿美子：横浜市立大学医学部皮膚科学(☎232-0024 横浜市金沢区福浦3-9)

〔略語〕TEN: toxic epidermal necrolysis, PE: plasma exchange, DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, CTL: cytotoxic T lymphocyte

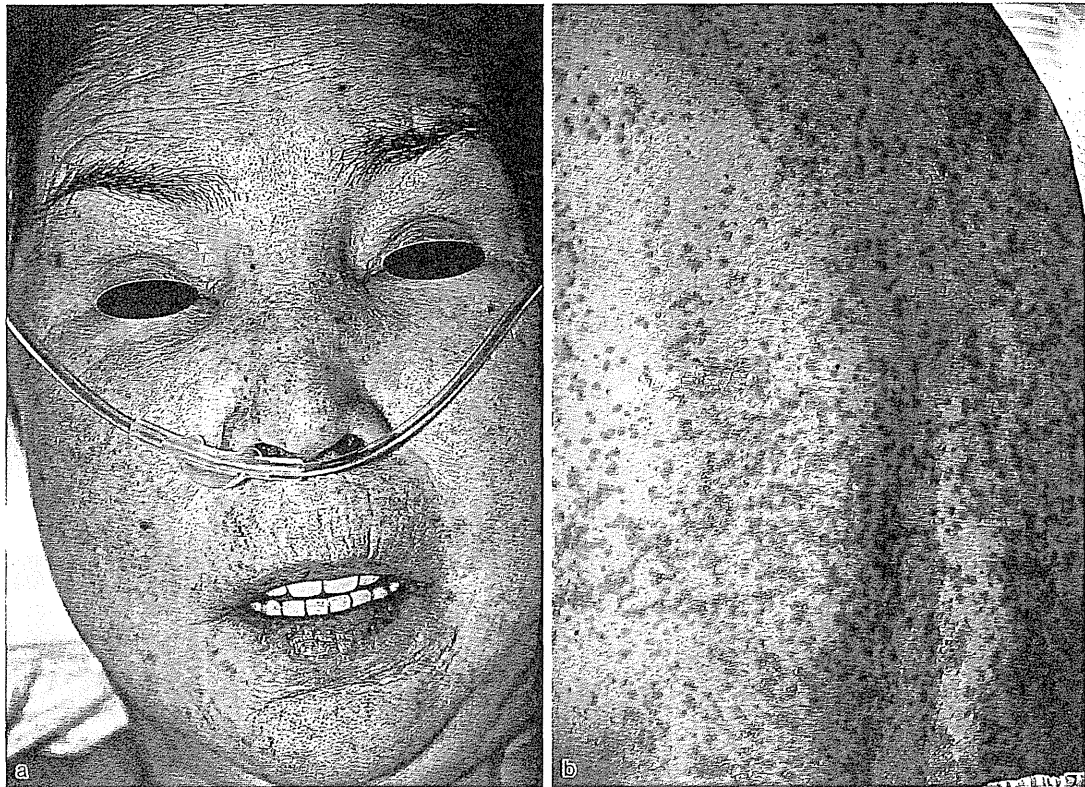


図1 初診時現症  
 a: 頬部に淡い紅斑を認める。  
 b: 背部に紅色丘疹を認める。

□□□

### 症例

患者: 68歳, 女性

初診: 2010年10月

既往歴: 2007年強皮症, 2009年強皮症腎クリ  
 ーゼにより腎不全

現病歴: 強皮症と慢性腎不全に対し, PSL 12.5 mgが前医で投与されていた。入院治療中の2010年7月, 胸水貯留がみられ, 胸水培養から抗酸菌が検出された。8月, HRZE〔イソニアジド(INH), リファンピシン(RFP), ピラジナミド(PZA), 塩酸エタンブトール(EB)〕療法が開始された。9月上旬に喀痰抗酸菌塗抹にてGaffky 2号, 喀痰のTbPCR陽性と排菌陽性となり, 結核病床での隔離治療目的にて当院呼吸器内科へ転院した。その26日後(HRZE開始41日後)に, 発熱とともに四肢・体幹の紅斑, 痒疹が出現し, 翌

日当科を初診した。

現症: 体温39.8℃。頬部に淡い紅斑と体幹, 四肢に紅斑丘疹があり(図1a, b), 翌日には口唇びらんと前腕, 手背, 膝の水疱が出現した。体幹や大腿には非典型 target lesionがみられた(図2a~c)。

臨床検査成績: 〈末梢血液検査〉白血球数 3,600/μl(好中球78.0%, 好酸球1.5%, 好塩基球0.5%, 単球7.0%, リンパ球13.0%), ヘモグロビン 10.3 g/dl(正常値: 11.3~14.5), ヘマトクリット 32.2%(34~43), 血小板数 11.1×10<sup>4</sup>/μl(18~39)。〈生化学的検査〉TP 5.5 mg/dl(6.9~8.3), Alb 2.8 mg/dl(4.1~5.1), AST 55 U/l(14~32), ALT 8 U/l, BUN 49 mg/dl(8~20), Cr 8.73 mg/dl(0.48~0.82), Na 136 mEq/l(138~144), K 6.4 mEq/l(3.7~5.0), Cl 100 mEq/l, CRP 10.89 mg/dl(≤0.2)



図2 第2病日の臨床像

- a: 口唇にびらんを認める.
- b: 前腕に水疱形成を認める.
- c: 大腿部に非典型 target lesion を認める.

病理組織学的所見：表皮下に水疱形成があり，表皮では広範囲に好酸性にそまる細胞壊死を認めた．真皮にはリンパ球を主体とする炎症細胞が浸

潤していた(図3)．

治療と経過：経過中，血液透析は隔日で継続された．第3病日には水疱・びらんを合わせた面積



図3 病理組織学的所見  
表皮では広範囲に好酸性の細胞壊死を認める。

が10%を超えたためTENと診断し、メチルプレドニゾン(mPSL)1g3日間のステロイドパルス療法を開始した。第4病日には解熱するも、水疱、びらんはさらに拡大し、40%に達したため、同日から連続3日間PEを併用した。第5病日(ステロイドパルス3日目)にはびらんおよび水疱を合わせた表皮剥離面積は70%まで拡大したものの、以後皮疹は改善した。パルス後はプレドニゾン(PSL)を40mg(1mg/kg/BW)から開始し、3日ごとに減量した。第11病日には上皮化が進み、残存するびらんも乾燥化した(図4)。その後もステロイドを漸減し、結核の再燃やそのほかの感染症を生じることなく治癒した(図5)。なお、TEN発症当時は軽度の結膜充血を認めたが、

経過中に角膜・結膜上皮傷害はなかった。

第12病日に薬剤誘発性リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST)、第30病日にパッチテストをINH、RFP、PZA、EBに対し行ったが、すべて陰性であった。

患者は結核治療の継続が必要な状態であったため、内科主治医の判断で、RFP、INHが脱感作を目的とした日本結核病学会のプロトコールに従って少量から投与開始された。RFP(常用量450mg/日)は、25、50、100、300、450mg、INH(常用量300mg/日)は25、50、100、200mgと3日毎に増量されたがいずれも症状の出現をみず、以後RFP450mg/日、INH300mg/日の内服を継続し、結核治療を終了した。

経過中の血中サイトカインをBio-Plexサイトカインアッセイキットにて測定し、その推移をみた結果、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6およびIL-1レセプターアンタゴニスト(IL-1ra)、IL-10はいずれも症状出現後に上昇し、症状の軽快とともに低下していた(図6)。

DLSTを第106病日にも実施したところ、PZAのみ747cpm(コントロール329cpm)、SI値227%と陽性であった。



#### 考 按

TENの治療法はステロイド薬の全身投与を第

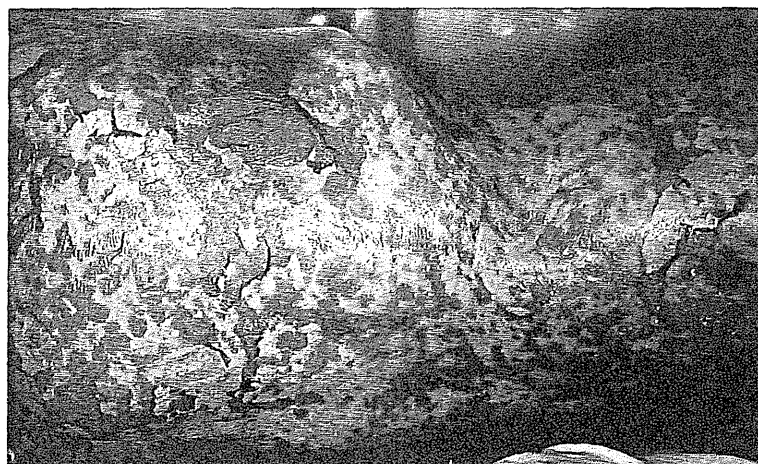


図4 第10病日の臨床像  
背～腰部。上皮化が進み、びらん部は少なくなった。



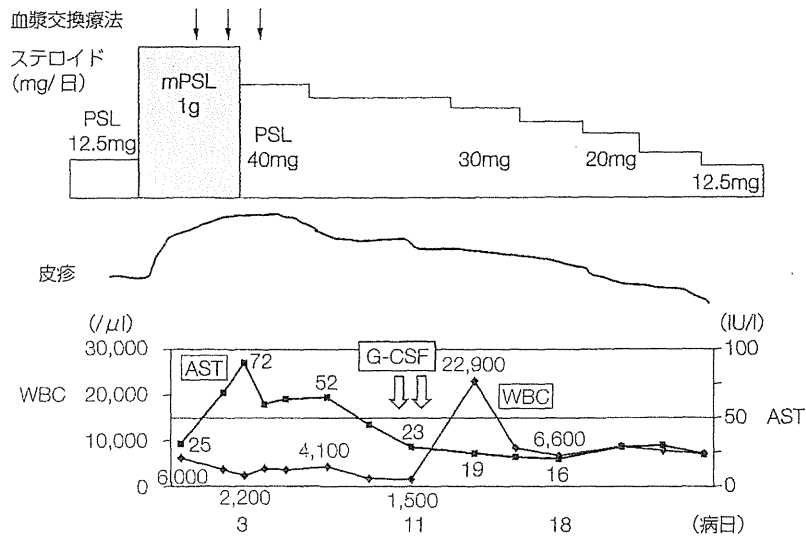


図5 治療および経過

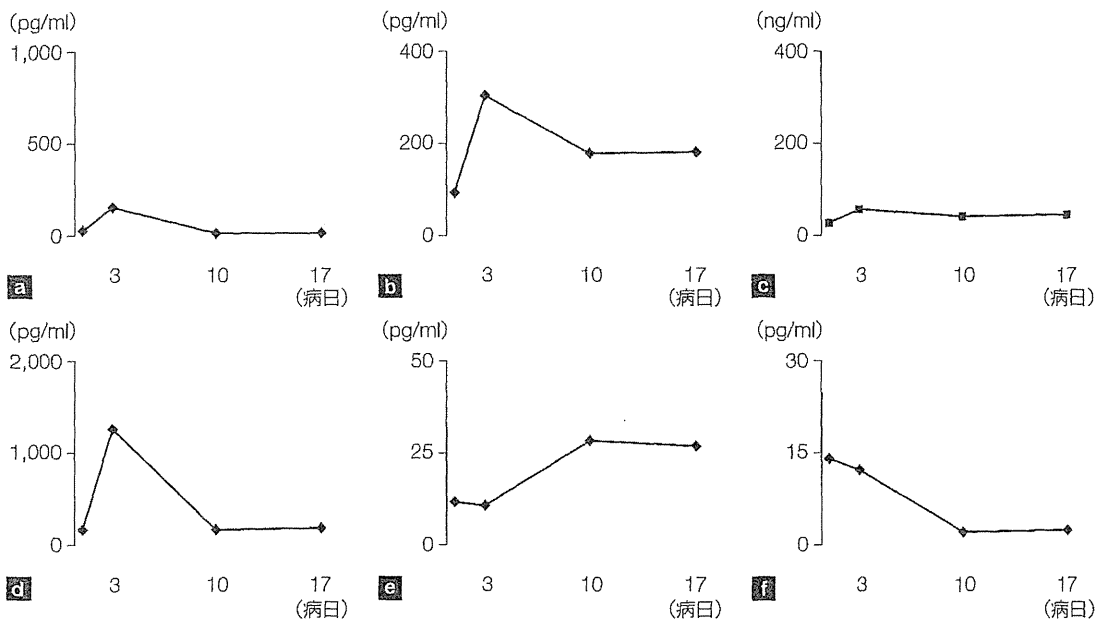


図6 血中サイトカインの変化

a: IL-6, b: IFN- $\gamma$ , c: TNF- $\alpha$ , d: IL-1ra, e: IL-12, f: IL-10

前炎症性サイトカイン・抑制性サイトカインとも、症状出現後に上昇し、PE後に低下している(第3病日よりPE実施)。

一選択とし、ステロイド薬が使用できない重症感染症やその治療効果が十分にみられない重症例に大量ヒト免疫グロブリン製剤静注療法や血漿交換療法が施行される<sup>2)</sup>。血漿交換療法は患者の血液

を遠心分離または膜分離にて血球成分と血漿成分に分離し、病因物質を含む血漿成分を除去し、これと等量の置換液を補充する。そのうちPEは分離血漿すべてを破棄し、新鮮ヒト凍結血漿あるいは

はアルブミン液で置換する<sup>3)</sup>治療法である。

TENの基本病態である表皮角化細胞の extensive apoptosis の発症には、単球/マクロファージ系細胞により産生される TNF- $\alpha$  による細胞傷害、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) による直接傷害、活性化されたリンパ球から産生された可溶性 Fas リガンド (sFas-L) と表皮ケラチノサイトの Fas との結合、CTL や natural killer 細胞により産生されるグラニューロジンやクランザイム、パーフォリンといった細胞傷害性顆粒蛋白などが重要な役割を果たしていると考えられている<sup>4)</sup>。加えて炎症の過程で産生される IFN- $\gamma$  などのさまざまなサイトカインが炎症反応をさらに増強すると考えられる。Murata ら<sup>5)</sup>は TEN における血漿中の sFasL は水疱や粘膜疹が形成される直前に上昇し、その後速やかに低下することを報告した。また薬剤性過敏症症候群においても sFasL の上昇をみることが報告されている<sup>6)</sup>。これらは sFasL が治療のターゲットにならないことを示唆している。

自験例に施行した PE は二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis) と比較し、薬剤やその代謝物のほか低分子のサイトカインを確実に除去する点で、より効果的である。今回、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 といった前炎症性サイトカイン (proinflammatory cytokine) および炎症を抑制する方向に作用する IL-1ra、IL-10 の推移をみたが、いずれも症状の進行とともに上昇したものが症状の軽快とともに第 10 病日には低下していたことを確認した。自験例は、SCORTEN (a TEN-specific severity-of-illness score)<sup>7)</sup> のうち、年齢 40 歳以上、120/分以上の頻脈、びらん面積が体表面積の 10% 以上、血液中の尿素窒素の上昇 (>28 mg/dl) と 4 点を満たし、その場合の予測死亡率は 58.3% である。さらに基礎疾患に膠原病、慢性腎不全、結核罹患中であったことを考えると死亡の可能性がかなり高く予想される症例だったといえる。このようなハイリスクな重症 TEN 患者を治癒しえたのは、ステロイドパルス療法に加え、早期に PE 併用を実施したことが、効果的であったと考える。

福田<sup>8)</sup>によると 1980~2010 年の間に INH は

Stevens-Johnson 症候群と TEN がそれぞれ 1 例、RFP は TEN が 2 例報告されている。一方、EB による薬疹の報告例は 23 例あるが、TEN の報告はみられなかった。PZA は同期間に薬疹報告が 1 例もなかった。

自験例の原因薬の検索では、パッチテストはすべての薬剤で陰性、DLST は 2 回目に PZA のみ 227% と陽性を示した。また、INH、RFP の少量からの再投与では症状の誘発をみなかった。

自験例では、PZA による DLST が陽性であり、原因薬として最も疑われた。しかし、Suzuki ら<sup>9)</sup>、矢野<sup>10)</sup>によると抗結核薬における DLST の陽性率は低く、DLST 結果だけでは原因薬の確定には不十分とされていることから、PZA に加えて他剤による薬疹も否定はできない。また INH、RFP は内服脱感作のプロトコールで内服可能であったが、これらが脱感作の成立しやすい薬剤であることから、これらのいずれかが発症に関与した可能性は否定できなかった。

透析患者に発症した感染症を伴う TEN では、ハイリスクであることからステロイドパルス療法や PE の施行がためらわれることが多い。しかし、自験例のように、これらの強力な治療を速やかに行うことにより治癒に導くことができる症例があることから、十分な管理のもとに試みる価値のある治療法と考えられた。

## 文 献

- 1) 池澤善郎, 相原道子(編): 薬疹のすべて, 南江堂, p 70, 2008
- 2) 相原道子, 古江増隆(編): 薬疹診療のフロントライン, 中山書店, p 93, 2011
- 3) 相原道子, 古江増隆(編): 薬疹診療のフロントライン, 中山書店, p 97, 2011
- 4) 相原道子, 古江増隆(編): 薬疹診療のフロントライン, 中山書店, p 78, 2011
- 5) Murata J, et al: J Allergy Clin Immunol 122:992, 2008
- 6) Tohyama M, et al: Br J Dermatol 159:981, 2008
- 7) Bastuji-Garin, et al: Investigative Dermatol 115:149, 2000
- 8) 福田英三: 薬疹情報第 14 版, 医療法人 FDC 福田皮膚科クリニック 薬疹情報資料室, p 422, 2011
- 9) Suzuki Y, et al: Chest 134:1027, 2008
- 10) 矢野修一: 結核 79:1, 2004

# 高齢者の薬疹

## — 高血圧治療薬による乾癬型薬疹

横浜市立大学大学院医学研究科  
環境免疫病態皮膚科学教授

相原道子



図1 カンデサルタンシレキセチル (プロプレス®) による既存の乾癬の悪化

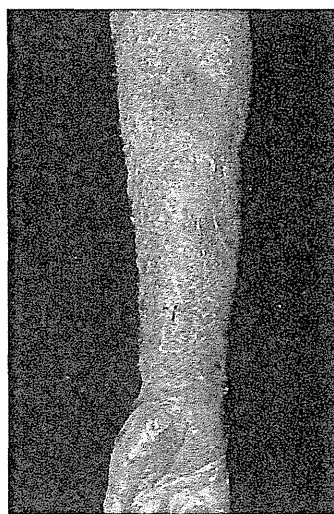


図2 ベニジピン塩酸塩 (コニール®) とカンデサルタンシレキセチル (プロプレス®) による既存の尋常性乾癬の紅皮症化

### はじめに

高齢者に投与されることが多い薬剤として、高血圧治療薬が挙げられる。多くの高血圧治療薬により、紅斑丘疹型薬疹や光線過敏症型薬疹などの薬疹を生じることが知られている。

一方、高血圧治療薬が原因となることが多いにもかかわらず広く認知されているとは言えない臨床型として、乾癬型薬疹 (または薬剤性乾癬) がある。これは、炎症性角化症で

ある乾癬または乾癬様の皮疹が薬剤の投与と関連して出現するものや、既存の乾癬が薬剤投与により悪化を見るものを指す<sup>1)2)</sup>。

### 臨床および病理組織学的特徴

皮疹の発症までの投薬期間は2週間以内から数年まで様々であるが、多くは数カ月から2年以内に発症する。通常の乾癬と同様、落屑を伴う紅斑が多発する尋常性乾癬や紅斑上に膿疱が多発する膿疱性乾癬、手掌足底に紅

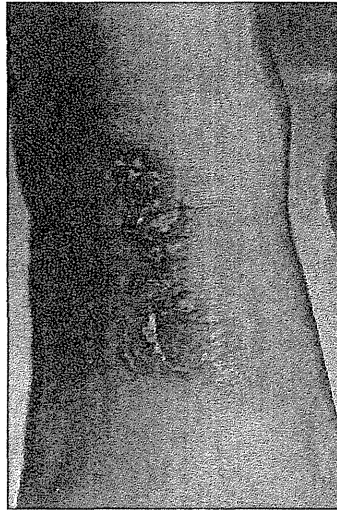


図3 オルメサルタンメドキシミル (オルメテック®), エホニジピン塩酸塩エタノール (ランドル®) 内服中に発症した尋常性乾癬  
薬剤の中止で軽快するも完全消滅せず。



図4 ロサルタンカリウム (ニューロタン®) 投与中に発症した尋常性乾癬

表1 β遮断薬とCa拮抗薬による乾癬型薬疹の臨床的特徴 (欧米の報告)

β遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乾癬患者の皮疹の悪化より乾癬を有しない患者への出現が多い</li> <li>・皮疹の悪化や誘発までの期間は1~18カ月</li> <li>・治癒後の誘発試験では数日で誘発</li> <li>・紅斑, 肥厚, 落屑が軽度で関節部は皮疹を見ないことが多い</li> <li>・組織所見: 誘発された皮疹では表皮内の好中球浸潤やMunro微小膿瘍を認めず, 真皮にT細胞の著しい浸潤を見る</li> </ul>
Ca拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乾癬患者の皮疹の悪化, 乾癬を有しない患者への出現, いずれも見られる</li> <li>・患者の男女比は2:2.25</li> <li>・約半数はβ遮断薬を併用</li> <li>・皮疹の悪化や誘発までの平均期間は28カ月</li> </ul>

表2 乾癬型薬疹の病理組織学的所見

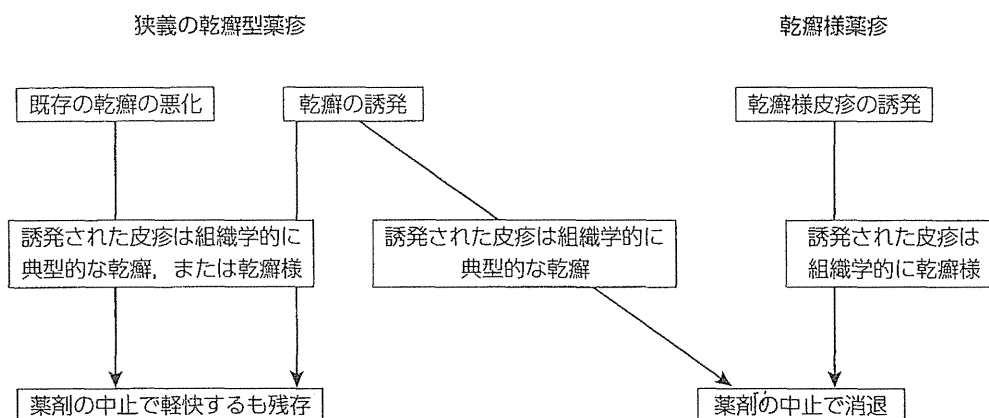
乾癬と一致する所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>表皮肥厚・表皮突起の延長, 表皮の錯角化・顆粒層の消失</li> <li>表皮角層直下の好中球性膿瘍 (Munro微小膿瘍)</li> <li>乳頭層の血管増生, 血管周囲のリンパ球浸潤</li> </ul>
乾癬と一致しない所見 (薬疹で多く見られる所見)	<ul style="list-style-type: none"> <li>基底層の液状変性・空胞変性, 苔癬型反応, 真皮の好酸球浸潤</li> </ul>

斑, 膿疱, 落屑が見られる掌蹠膿疱症型など, 様々な臨床型を呈する。既存の乾癬が悪化すると, 紅斑落屑局面の多発・癒合 (図1) や紅皮症化 (図2), 膿疱化することがある (図3・4)。

表1に, β遮断薬とCa拮抗薬による乾癬型薬疹の特徴について, 欧米の報告をまとめたものを示す。病理組織学的には, 典型的な乾癬の所見が見られるものと, 薬疹の所見が混在するものがある (表2)。

表3 乾癬型薬疹の原因薬剤

降圧薬	Ca拮抗薬, $\beta$ 遮断薬, $\alpha\beta$ 遮断薬, ACE阻害薬, ARB	免疫賦活薬	IFN- $\alpha$ 製剤(リバビリン併用含む)
向精神薬	リチウム製剤	TNF- $\alpha$ 阻害薬	インフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプト
NSAIDs	ロキソプロフェン, インドメタシン	禁煙補助薬	ブプロピオン
抗菌薬	TC系(ドキシサイクリン), PC系(アモキシシリン, アンピシリン), 抗結核薬(イソニアジド)	血糖降下薬	メトホルミン
抗真菌薬	テルビナフィン	抗リウマチ薬	ブシラミン
		抗マラリア薬	クロロキン



残存した皮疹は臨床的・組織学的に乾癬

図5 乾癬型薬疹の分類

### 乾癬型薬疹の原因薬剤

原因としてのエビデンスレベルの高い薬剤は $\beta$ 遮断薬, リチウム製剤, クロロキンとされる。そのほか, Ca拮抗薬, 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs), テトラサイクリン(TC)系, アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB), インターフェロン(IFN)- $\alpha$ 製剤, TNF- $\alpha$ 阻害薬などがある(表3)。

### 乾癬型薬疹の分類

臨床経過と臨床的・病理組織学的所見により, 図5のように分類することが適当と考えられる。つまり, ①薬剤により既存の乾癬の

悪化や皮疹の新生を認め, 薬剤の中止により皮疹は軽快するも残存する。誘発された皮疹は臨床的・組織学的に典型的な乾癬であっても乾癬様でもよいが, 残存する皮疹は乾癬である。②既存の乾癬はなく, 薬剤により皮疹が誘発され, 薬剤の中止により皮疹は軽快するも乾癬が残存する。③既存の乾癬はなく, 薬剤により臨床的・組織学的に乾癬や乾癬様皮疹が誘発され, 薬剤の中止により消退する, となる。

### 高血圧治療薬投与による乾癬型薬疹の発症機序

乾癬型薬疹の発症機序の詳細は解明されていない部分が多いが, 薬理作用による表皮角

薬理作用による表皮角化細胞の増殖と炎症細胞浸潤

+

薬剤によるT細胞の活性化

- ・ 稀にパッチテスト陽性例の報告あり
- ・ 再投与で誘発までの期間が数日以内
- ・ T細胞の真皮上層の浸潤と苔癬型反応

乾癬素因

- ・ 乾癬や掌蹠膿疱症の既往
- ・ 家族歴
- ・ 誘発後の乾癬の残存

図6 乾癬型薬疹の発症機序

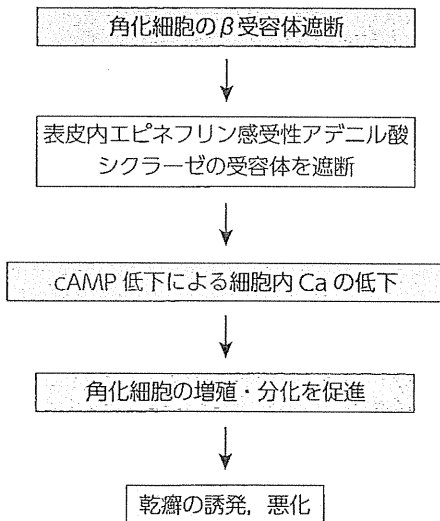


図7 β遮断薬による乾癬型薬疹の発症機序

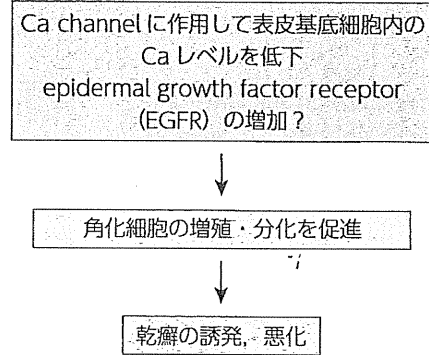


図8 Ca拮抗薬による乾癬型薬疹の発症機序

化細胞の増殖と炎症細胞浸潤，薬剤によるT細胞の活性化，乾癬素因の関与が考えられている(図6)．β遮断薬とCa拮抗薬による乾癬型薬疹の発症機序を示す(図7・8)<sup>3)~5)</sup>．

おわりに

日常診療においては乾癬の出現や悪化が薬剤によるものであることが認識されていないため，薬剤継続のまま難治性の乾癬として治療されていることが少なくない．高血圧の治療中に難治性の皮疹を見たら，本症の存在を

思い浮かべることが重要である．

●文献

- 1) 相原道子：薬疹診療のフロントライン 皮膚科臨床アセット2(古江増隆，他編)，中山書店，東京，2011，p235.
- 2) Basavaraj KH, et al : Int J Dermatol 49 : 1351, 2010.
- 3) Dika E, et al : Cutan Ocul Toxicol 25 : 1, 2006.
- 4) Ockenfels HM, et al : Dermatology 191 : 217, 1995.
- 5) Cohen AD, et al : Acta Derm Venereol 81 : 347, 2001.



## 重症薬疹の発症危険因子としての遺伝的背景

相原 道子\*

### ① はじめに

重症薬疹は薬剤による重篤な副作用であり、その発症の予防は薬物治療における重要なテーマである。近年、特定の薬剤による Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome, 以下 SJS) や中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis, 以下 TEN) の発症に、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, 以下 HLA) の関与が明らかにされるようになり、欧米やアジア諸国で重症薬疹と HLA の関係について多数の調査結果が報告されるようになった。それによって、特定の薬剤による重症薬疹の発症に関与する HLA は民族/人種によって異なること、SJS/TEN の発症にのみ関与する HLA とその他の重症型にも関与する HLA があること、臨床型に関係なく特定の薬剤の投与前に危険因子となる HLA のスクリーニングをすることによって、重症薬疹の発症を未然に防ぐことが可能となることが示された。本稿では、これまでに世界で明らかにされた重症薬疹の発症に関与する HLA について概説するとともに、日本における調査研究の現状と今後の臨床応用について述べてみたい。

### ② 重症薬疹の発症に関与する HLA

HLA はヒト主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex, 以下 MHC) であり、それをコードする遺伝子は 6 番染色体の短腕上に存在する。

HLA のうち、HLA-A, HLA-B, HLA-Cw はクラス I 分子に、HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP はクラス II 分子に属する。

#### 1. 抗てんかん薬による重症薬疹 (表 1)

2004 年に芳香族系抗てんかん薬であるカルバマゼピンによる SJS/TEN と HLA-B\*1502 の関係が Nature 誌に発表<sup>1)</sup>されて以来、重症薬疹と HLA の関係についてはカルバマゼピンを含む抗てんかん薬によるものが世界中で最も研究が進んでいる。

1) HLA-B\*1502 は東南アジア人のカルバマゼピンによる SJS/TEN 患者で保有率が高い Chung らは台湾の漢民族のケース・コントロール研究において、カルバマゼピンによる 44 人の SJS/TEN 患者の HLA-B\*1502 の発現頻度が 100%であることに対して、101 人のカルバマゼピン耐性患者では 3%に過ぎない (オッズ比 2504) ことを 2004 年に発表した<sup>1)</sup>。その後、継続して行われた調査では 60人中 59 人が陽性であり、オッズ比は 1357 であった<sup>2)</sup>。さらに研究が進み、香港在住の漢民族、タイ人、インド人を含む東南アジアの SJS/TEN 患者のみならず、中国本土の患者においても HLA-B\*1502 の高い保有率が確認された<sup>3)</sup>。これに対してヨーロッパの調査ではヨーロッパ在住のアジア人にも HLA-B\*1502 保有者が確認されており、白人では確認されていない<sup>4)</sup>。日本人患者においては、われわれの研究<sup>5)</sup>を含めこれまでに HLA-B\*1502 は検出され

\* Michiko AIHARA, 横浜市立大学大学院医学研究科, 環境免疫病態皮膚科学, 教授

別刷請求先 相原道子: 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 (〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)

キーワード 遺伝的背景, Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症, 薬剤性過敏症候群, HLA

表1 抗てんかん薬による重症薬疹と HLA の関係

原因薬剤	HLA-B	民族	臨床型	保有率	文献
カルバマゼピン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	59/60	2
		漢民族 (大陸)	SJS/TEN	9/9	3
		漢民族 (香港)	SJS/TEN	4/4	
		アジア人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	4/4	4
		タイ人	SJS	37/42	
		インド人	SJS	6/8	
		白人 (ヨーロッパ)	SJS/TEN	0/8	4
		日本人	SJS/TEN	0/15	5
		日本人	SJS/TEN/DIHS/others	0/61	9
		漢民族 (台湾)	DIHS	0/13	2
		白人	DIHS	0/56	
フェニトイン	*1511	日本人	SJS/TEN	4/15	5
		韓国人	SJS/TEN	3/7	7
フェニトイン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS/TEN	8/26	6
		タイ人	SJS/TEN	4/4	
ラモトリギン	*1502	漢民族 (台湾)	SJS	2/6	6
オキシカルバマゼピン		漢民族 (台湾)	SJS	3/3	6

表2 B75 の主なサブファミリーにおけるアリル頻度の民族間における違い

民族	アリル頻度				
	HLA-B*1502	HLA-B*1515	HLA-B*1521	HLA-B*1508	HLA-B*1511
日本人	0.001				0.004~0.008
韓国人	0.002	0.000	0.000	0.000	0.020
漢民族	0.019~0.124	0.010	0.000~0.002	0.005~0.015	0.000~0.017
タイ人	0.061~0.085		0.007~0.010	0.010	0.010
インド人	0.000~0.060			0.005~0.033	
ヨーロッパ人	0.000	0.000	0.000	0.000~0.004	0.000~0.003

文献 5) 8) より改変

ていない。また、興味深いことに東南アジアでは、SJS/TEN 以外の重症薬疹である薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, 以下 DIHS) 患者において、HLA-B\*1502 は検出されず、SJS/TEN に特異的なものであることが示されている。なお、その他の芳香族系抗てんかん薬による重症薬疹については、東南アジアの民族にフェニトインやラモトリギンによる SJS/TEN に HLA-B\*1502 の保有者が多いことが報告されている<sup>6)</sup>。

2) HLA-B\*1511 は日本人のカルバマゼピンによる SJS/TEN 患者で保有率が高い

日本人のカルバマゼピンによる SJS/TEN 患者では HLA-B\*1502 は検出されないことはすでに述べた。一方、われわれの研究では HLA-B\*1502

と同じセロタイプ (serotype; 抗血清による HLA のタイプ分け) である HLA-B75 に属する HLA-B\*1511 を 14 人の患者のうち 4 人が保有していた<sup>5)</sup>。同様の結果が韓国からも報告されており<sup>7)</sup>、これは日本人や韓国人が HLA-B\*1502 を保有する率が漢民族や東南アジアの民族と比較して著しく低く、HLA-B\*1511 の保有率が相対的に高いことが理由のひとつとして考えられる (表 2)<sup>5)8)</sup>。同じセロタイプに属するものとしてはほかに HLA-B\*1508, HLA-B\*1521 などがあり、インド人、タイ人、台湾の漢民族の SJS/TEN 患者のなかにこれらの保有者の存在が報告されている。すなわち、HLA-B75 のサブタイプのいくつかはカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症に関与していることが示唆される。なかでも HLA-B\*1511 は、



表3 カルバマゼピンによる重症薬疹と HLA-A\*3101 の関係

民族	臨床型	保有率	文献
白人	SJS/TEN	5/12	10
白人	DIHS/others	33/133	10
日本人	SJS/TEN/DIHS/others	45/77	9
日本人	SJS/TEN	5/6	9

東アジア人におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN のマーカーのひとつとなりうる可能性が考えられる。

3) HLA-A\*3101 はカルバマゼピンによる薬疹患者で保有率が高い (表 3)

2011 年にカルバマゼピンによる重症薬疹患者において、HLA-A\*3101 が高率に検出されることが日本<sup>9)</sup>およびヨーロッパ<sup>10)</sup>から報告された。日本人ではカルバマゼピンによる薬疹患者 77 人中 45 人 (58.4%)、カルバマゼピン耐性者では 420 人中 54 人 (12.9%) が HLA-A\*3101 を保有していた。これらの報告において SJS/TEN、DIHS およびその他の発疹型のいずれの患者においても HLA-A\*3101 の保有率は高く、日本人ではそれぞれ 6 人中 5 人 (83.3%)、36 人中 21 人 (58.3%)、35 人中 19 人 (54.3%) が保有していた。これは HLA-B\*1502 が SJS/TEN と強い関連がみられるにもかかわらず、DIHS やその他の薬疹ではみられないことは対照的である。一方、台湾の漢民族を対象とした調査では、SJS/TEN 以外の重症薬疹患者に HLA-A\*3101 保有率が高いと報告されていることは興味深い<sup>2)</sup>。

## 2. アロプリノールによる重症薬疹と HLA-B\*5801 (表 4)

高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは重症薬疹を発症しやすい薬剤のひとつであるが、それによる SJS/TEN および DIHS のいずれの患者においても HLA-B\*5801 の保有率が高いことが台湾の漢民族で示された<sup>11)</sup>。さらに、東南アジア人だけでなく、日本人、韓国人、白人についても高い保有率が報告されている<sup>11)~14)</sup>。母集団のアレル頻度の民族差により、それが 6.5~10.9% と高い東南アジアや台湾の漢民族で関連性が強く、1% 以下の白人や日本人ではそれほど強くない。し

表4 アロプリノールによる重症薬疹と HLA の関係

HLA-B	民族	臨床型	保有率	文献
*5801	漢民族 (台湾)	SJS/TEN or DIHS/DRESS	51/51	11
	タイ人	SJS/TEN	27/27	
	白人	SJS/TEN	15/27	12
	日本人	SJS/TEN/DIHS	3/3	
	日本人	SJS/TEN	10/18	13
	韓国人	SJS/TEN	4/5	14
	韓国人	DIHS	20/21	14

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

かし、カルバマゼピンによる SJS/TEN のように民族による関連性の極端な違いはみられないことから、多くの民族で HLA-B\*5801 はカルバマゼピンによる重症薬疹のマーカーになることが示唆される。

## 3. HIV 治療薬による重症薬疹 (表 5)

1) HLA-B\*5701 はアバカビルによる白人の重症薬疹患者で保有率が高い

HIV の治療中に高率に全身性の薬疹を発症することが知られている。なかでも HIV 治療薬であるアバカビルは服用を開始して 6 週間以内に約 5% の白人患者が薬疹を発症するとされ、アバカビルによる重症薬疹発症と HLA-B\*5701 との間に強い関連性が指摘されている。これまでの研究では、白人患者では 129 人中 57 人、黒人患者では 69 人中 10 人が保有し、それぞれのオッズ比は 19 と 17 と、ほぼ等しいとの報告がある<sup>15)</sup>。しかし、韓国人や台湾の調査では HLA-B\*5701 の保有率は白人や黒人に比べて著しく低く、これまでにこれらの国や日本を HLA-B\*5701 がアバカビルによる薬疹の危険因子であるとする報告はない。

2) HLA-B\*3505 はネビラピンによるタイ人の重症薬疹患者で保有率が高い

ネビラピンはアバカビル同様、投与中に重症薬疹を含む薬疹を高率に発症する薬剤である。タイ人患者 143 人を対象とした研究では、患者の 17.5% が HLA-B\*3505 を保有し、ネビラピン耐性患者の保有率が 1.1% であったことと比較すると著しく高く (オッズ比 18.96)、ネビラピンによる重症薬疹の発症に HLA-B\*3505 が関与すること

表5 HIV治療薬による重症薬疹とHLAの関係

原因薬剤	HLA	民族	臨床型	保有率	文献	
Abacavir	B*5701	白人	Hypersensitivity	57/130	15	
			Hypersensitivity (patch test+)	42/42	15	
		黒人	Hypersensitivity	10/69	15	
			Hypersensitivity (patch test+)	5/5	15	
		日本人	Hypersensitivity	0/7		
Nevirapine	B*3505	タイ人	Hypersensitivity	25/143	16	
		日本人	Hypersensitivity	5/12		
		Cw8	Hypersensitivity	6/13		
		Cw8	サルジニア人	Hypersensitivity	6/13	
		B14	サルジニア人	Hypersensitivity	6/13	

が示唆された<sup>16)</sup>。このほか、サルジニア人ではHLA-CW8やHLA-B14との関係も報告されている。

4. その他の薬剤や有機溶剤による皮膚障害

1) メタゾラミドによる重症薬疹とHLA-B59

緑内障治療薬である炭酸脱水酵素阻害剤のメタゾラミドは、日本や韓国でSJSの発症が多いことが知られている。現在日本では本剤は販売されていないが、韓国では依然として使用されている。HLA-B59はメタゾラミドによる日本人SJS患者3人すべて、5人の韓国人患者のすべて(オッズ比249.8)に認められ、メタゾラミドによるSJSとの強い関連性が指摘されている。同じく炭酸脱水酵素阻害剤のアセタゾラミドによるSJSにおいても、HLA-B\*5901の保有者の存在が韓国から報告されている<sup>17)</sup>。

2) トリクロロエチレンによる皮膚障害とHLA-B\*1301

トリクロロエチレンは工場で機械の洗浄などに使用される有機溶剤である。中国の工業地帯でトリクロロエチレンを扱う工場作業員に高率にSJS/TENやDIHS様の臨床症状を呈する中毒疹を発症することが報告されるようになった。これらの患者ではヒトヘルペスウイルス6型(human herpesvirus 6)の再活性化を伴うことが少なくなく、まさに重症薬疹のDIHSに匹敵する臨床像を呈する。中国におけるこれらの患者の調査により143人の患者のうち87人がHLA-B\*1301を保有することが示されたことから、トリクロロエチレンによる皮膚障害の発症にHLA-B\*1301が関与していると推察されている<sup>15)</sup>。日本でもトリクロ

ロエチレンによりDIHS様の皮膚障害をきたした患者がHLA-B\*1301を保有していたことが報告されている。なお、トリクロロエチレンによる中毒症状の場合、発症初期の皮疹出現前に発熱に対して感冒薬を服用しているとそれらによる薬疹と誤診される可能性があり、病歴の聴取には職業歴や作業内容も忘れずに聴取することが重要である。

5. 重症薬疹発症におけるHLAの関与のメカニズム

これまで、重症薬疹とHLAの関係について述べてきたが、HLAがどのように薬疹発症に関与するのかは明らかにされていない。また、同じHLAを保有していても薬疹が発症する患者としない患者がみられ機序も不明である。薬剤やその代謝産物は分子量が小さく、それ自体は免疫反応を惹起できないことからハプテンとして蛋白質またはペプチドと共有結合し、細胞内でプロセッシングされたのち、MHC分子上に呈示され、HLA拘束性のT細胞活性化が生じると考えられる。重症薬疹、特に表皮や粘膜の広範な傷害が主体であるSJS/TENでは、CD8+細胞傷害性T細胞(Tc細胞)やナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)の皮膚浸潤がみられる。これらの薬剤特異的T細胞の活性化がグラニューリジンをはじめとする細胞傷害性顆粒蛋白やケモカインを放出し、皮膚粘膜の著しいアポトーシスを生じると推察される。薬剤または薬剤代謝産物によるTc細胞やNKT細胞の活性化はクラスI分子に依存することから、HLAのうち特定のクラスI分子の関与が推察される。一方、p-iコンセプトがPichlerによって提

案された。これは薬剤が直接 T 細胞レセプターと非共有結合し、薬剤、T 細胞レセプター (TCR)、MHC の間で結合が生じることにより T 細胞が感作なしに活性化されるという仮説である。この仮説も特定の MHC の関与が想定されている。カルバマゼピンによる SJS/TEN と HLA-B\*1502 の強い関係は、カルバマゼピンが HLA-B\*1502 に直接親和性を示すのではないかと推察する報告がある<sup>18)</sup>。すなわち、ケラチノサイトや粘膜上皮細胞に発現しているクラス I 抗原である HLA-B\*1502 にカルバマゼピンが直接非共有結合し、それが TCR との結合を介して T 細胞を活性化するという可能性が示唆されている。

一方、最近ある特定の TCR の関与が SJS/TEN の発症に重要であることが SJS/TEN 患者から分離されたカルバマゼピン特異的 CD8+T 細胞を用いた実験で示された<sup>19)</sup>。19 人の患者のうち 16 人 (84%) のカルバマゼピン特異的 CD8+T 細胞が VB-11-ISGSI という TCR のクローンタイプ (clonotype) を有し、一方 17 人のカルバマゼピン耐性患者では一人もそれを有しなかった。著者らはカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症には、カルバマゼピン/ペプチド-HLA-B\*1502 複合体が特定の TCR に認識されることが重要であると推察している。すなわち、漢民族におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症には HLA-B\*1502 と特定の TCR の両者が必要であり、これにより HLA-B\*1502 の保有者でカルバマゼピンによる SJS/TEN を発症しない患者の存在が説明できるとしている。

### ③ 遺伝子マーカーの臨床応用

#### 1) 欧米における取り組み

漢民族におけるカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症と HLA-B\*1502 の強い関連性が示されたことから、米国食品医薬品局 (Food Drug Administration ; FDA) は、2007 年 12 月にカルバマゼピン製剤の添付文書の改訂を承認し、中国系の祖先をもつ患者がカルバマゼピンによる治療を開始する場合には HLA-B\*1502 のスクリーニング試験を義務づけ、保有者には治療上の有益性が危険性を明らかに上回らない限りカルバマゼピンを

投与すべきではないことが警告文に示された。

アバカビルによる治療における HLA-B\*5701 のスクリーニングの有用性については、19 カ国の HIV 患者が参加した大規模なコホート研究が行われ、その有用性が示された。すなわち、アバカビルによる治療を開始する前に HLA-B\*5701 の検査を行い、陽性患者にはアバカビルを投与しなかった群 (予備検査施行群) と、検査をせずに全員にアバカビルを投与した群 (対照群) の 2 群で、投与開始から 6 週間後のアバカビルに対する過敏症の発症をみたところ、白人では発症率が前者で 3.4% (n=679)、後者で 7.8% (n=718) と、発症率が半分に低下した。この結果を受けて、2008 年には FDA および欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency ; EMEA) はアバカビル製剤の添付文書の改訂を承認し、アバカビル製剤の投与を開始する前に HLA-B\*5701 のスクリーニングを行うことを推奨し、保有者には原則として投与してはならないとした。

#### 2) アジアにおける取り組み

台湾では、2007 年に FDA に先駆けてカルバマゼピンによる SJS/TEN の発症と HLA-B\*1502 の関連性について添付文書上で注意喚起している。その後、カルバマゼピン投与前の HLA-B\*1502 スクリーニング検査の SJS/TEN の発症予防における有用性についての検証が前向き試験で行われ、その結果が 2011 年に発表された<sup>20)</sup>。それによると、はじめてカルバマゼピンを使用する 4877 人の患者について HLA-B\*1502 保有の有無を検査し、7.7%の保有者を除く非保有者のみにカルバマゼピンが投与された結果、1 例も SJS/TEN の発症をみなかった。これまでに集計された台湾におけるカルバマゼピン投与中の患者の SJS/TEN の発症率から計算すると、10 名の患者が発症すると予測されたことから、スクリーニングの有用性が示された。現在、台湾ではカルバマゼピンおよびアロプリノールの初回投与前の HLA スクリーニング検査が義務づけられており、前者についてはその費用は健康保険で補填されている。

わが国では 2009 年 11 月以降、アロプリノール製剤の添付文書に HLA-B\*5801 とアロプリノールによる重症薬疹の発症の関係について記載がな

されている。最近では2011年9月に厚労省からカルバマゼピン製剤の添付文書にHLA-B\*1502, HLA-B\*1511, HLA-A\*3101とカルバマゼピンの薬疹発症についての記載を追加するよう製薬会社に通達が出され、添付文書に注意喚起されるようになった。今後、わが国でも前向き試験によってこれらのHLAのスクリーニングの有用性の検証が行われることが期待される。

#### ㊦ おわりに

これまでの日本人における重症薬疹とHLAの関連性についての研究をまとめると、アロプリノールによるSJS/TENやDIHS患者ではヨーロッパや他のアジア民族と同様、HLA-B\*5801の検出率が高く、一方、カルバマゼピンによるSJS/TEN患者においてはHLA-B\*1502は検出されず、その代わり同じセロタイプHLA-B75に属するHLA-B\*1511の検出率が高かった。さらにカルバマゼピンによる薬疹ではSJS/TENとDIHSを含む薬疹においてHLA-A\*3101の検出率が高かった。現在、ラモトリギンなど、重症薬疹を高率に発症するカルバマゼピン以外の抗てんかん薬についても研究が進められている。今後、日本人の重症薬疹において、危険因子検索としての薬剤投与前スクリーニングに有用なHLAを前向き試験において、複数の薬剤について明らかにされることが期待される。

#### 文献

- 1) Chung WH et al : *Nature*, **428**, 486, 2004
- 2) Hung SI et al : *Pharmacogenet Genomics*, **16** : 297-306, 2006
- 3) Wang Q et al : *Seizure*, **20** : 446-448, 2011
- 4) Lonjou C et al : *Pharmacogenomics J*, **6** : 265-268, 2006
- 5) Kaniwa N et al : *Epilepsia*, **51** : 2461-2465, 2010
- 6) Hung SI et al : *Pharmacogenomics*, **11** : 349-356, 2010
- 7) Kim SH et al : *Epilepsy Res*, **97** : 190-197, 2011
- 8) Aihara M et al : *J Dermatol*, **38** : 246-254, 2011
- 9) Ozeki T et al : *Hum Mol Genet*, **20** : 1034-1041, 2011
- 10) McCormack M et al : *N Engl J Med*, **364** : 1134-1143, 2011
- 11) Hung SI et al : *Proc Natl Acad Sci USA*, **102** : 4134-4139, 2005
- 12) Lonjou C et al : *Pharmacogenomics Genomics*, **18** : 99-107, 2008
- 13) Tohkin M et al : *Pharmacogenomics*, in press.
- 14) Kang HR et al : *Pharmacogenomics Genomics*, **21** : 303-307, 2011
- 15) Saag M et al : *Clin Infect Dis*, **46** : 1111-1118, 2008
- 16) Chantarangsu S et al : *Pharmacogenomics Genomics*, **19** : 136-145, 2009
- 17) Li H et al : *Environ Health Perspect*, **115** : 1553-1556, 2007
- 18) Yang CW et al : *J Allergy Clin Immunol*, **120** : 870-877, 2011
- 19) Ko TM et al : *J Allergy Clin Immunol*, **128** : 1266-1276, 2011
- 20) Chen P et al : *N Engl J Med*, **364** : 1126-1133, 2011