

5. 薬疹の重症化をもたらす要因

／ 高橋 勇人

＝ POINT ＝

- 薬疹の遺伝的要因として、原因薬剤と特定の HLA アリルとの関連性が認められてきた
- 適切なステロイド投与方法や原因薬剤の徹底的な中止が薬疹重症化予防に重要である
- 薬疹が重症化する要因を解明することは、重症薬疹の克服に必要である

◆ はじめに

薬疹は、疾病を治療するために投与が必要であった薬剤に対して、過剰な免疫応答が生体で生じる状態であり、その一症状が皮膚に発疹として生じるため「薬疹」と呼ばれる。肝機能障害、腎機能障害など多臓器にわたって障害をきたす恐れがある上に、重症型では致命的となりうるため、単に皮膚だけの問題でなく、常に全身状態を把握する必要がある急性疾患といえる。他稿で解説されているように、最近では単に急性疾患であるだけでなく、DIHS の様な特殊な病型では慢性疾患としての性格も強く、一概に薬疹といっても、病型により全く異なる病態を有することが分かってきた。

薬疹には臓器障害を伴わずに、発疹が軽度に出現し、特に治療も要さずに自然経過で改善する軽症のタイプと、臓器障害を合併し致命的になりうる重症なタイプが存在する。その違いはいったい何に起因するのであろうか？ 本稿では薬疹の重症化をもたらす要因、という切り口で薬疹を概説したい。

◆ 1 重症薬疹とは何か？

現在、厚生労働省の重症多形滲出性紅斑の研究班では、重症型の薬疹として Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) および薬剤性過敏症症候群 (DIHS) などを取り

上げられている。いずれも経過中に比較的高い確率で死亡の転機を取りうることが第一の理由に挙げられる。

SJS と TEN は同一スペクトル上に存在する疾患概念として現在では捉えられている。病理学的に観察される表皮全層の壊死性変化の結果、臨床的に全身の表皮が剥離する状態を特徴とし、基本的にはその程度の差により SJS と TEN の診断が区別されている。障害部位のバリア機能を失った皮膚は細菌感染の温床になりやすいことや、治療のために使用されるステロイドにより免疫抑制状態となりやすいことなどから、多くの場合で感染症コントロールが問題となり、敗血症に続発する多臓器不全の結果死亡する転機を取ることが多い。

一方で、DIHS では経過中 HHV-6 (ヒトヘルペスウイルス 6 型) やサイトメガロウイルスの再活性化による臓器障害、特にサイトメガロウイルスの場合には心筋炎、肺炎、消化管出血が生じ患者の状態が不良となるケースが多く、SJS/TEN と DIHS では予後不良に至る病態が異なる。このような各病型における重症化の特徴を把握することは、本稿のテーマである薬疹が重症化する要因を理解するのに役立つ。

2 遺伝的背景が薬疹に与える影響

薬疹患者では薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (DLST) で薬剤依存性の T 細胞の増殖反応が検出できることから、T 細胞がその病態に深く関与すると考えられてきた。T 細胞の抗原特異性は、ヒト白血球抗原 (HLA) 上に提示された抗原ペプチドを T 細胞受容体が認識することで規定されるが、近年の研究により薬疹の病態におけるこれらの分子の関係が明らかになりつつある。

大きな進歩の一つは、ある薬剤に対する薬疹と特定の HLA アリルが関連することが示された点である。例えば、Chung らの報告¹⁾によれば、漢民族において、カルバマゼピンによる SJS/TEN は HLA-B*1502 と強く関連し、かつこのアリルはカルバマゼピンによる DIHS や単なる播種状紅斑丘疹型の薬疹とは関連せず、SJS/TEN とのみに関連することが分かった²⁾。実際、台湾においてはカルバマゼピン投与前に HLA のタイピングを行い、HLA-B*1502 を有する患者にカルバマゼピンの投与を控えたところ、優位に SJS/TEN の罹患率の低下が得られ、研究成果の臨床応用がなされている³⁾。

一方、欧州においては HLA-A*3101 とカルバマゼピンによる薬疹が関連することが分かったが、漢民族の場合とは異なり SJS/TEN だけでなく、DIHS や播種状紅斑丘疹型の薬疹にも関連を認めた⁴⁾。同様の結果が日本人を用いた解析でも Ozeki らにより報告されている⁵⁾。カルバマゼピンだけでなく、重症薬疹を起こしうるアロプリノールについての解析でも、様々な国において HLA-B*5801 とアロプリノールによる SJS/TEN や DIHS との関連が明らかになった^{6~10)}。しかしながら、アロプリノールによる薬疹の個々の病型との関連については十分な解

5. 薬疹の重症化をもたらす要因

析はされていない。ここで興味深い点は、漢民族におけるカルバマゼピンによる薬疹の解析では、薬疹の重症病型と HLA アリルとの関連性が示された点であり、ある特定の HLA アリルそのものが、重症薬疹を起こしうる因子の一つであることが分かった。

さらに、一歩進んだ分子レベルでの解析がアバカビルの薬疹について行われている。アバカビルは HIV 感染症に対する薬剤で、HIV の逆転写酵素阻害剤であり、その薬疹発症率は投与患者の 5～8% と高頻度である。2002 年に 2 つのグループからアバカビルの薬疹は HLA-B*5701 と関連すると報告がなされた^{11, 12)}。さらに 2012 年、Illing らはアバカビルそのものが HLA-B*5701 の抗原提示に重要な部分に直接結合することを明らかにした(図 1)¹³⁾。このアバカビルの HLA への結合の影響で、HLA 上に提示される自己抗原ペプチドのレパトアのうち、およそ 20～25% が新たに neo-antigen として抗原提示されることが HLA から溶出したペプチドの解析結果から明らかになっている。neo-antigen に対する免疫寛容は生体内では成立していないため、末梢リンパ組織に存在する T 細胞のある亜集団は新たに提示された neo-antigen に対する免疫応答を開始し、薬疹が生じると理解された。

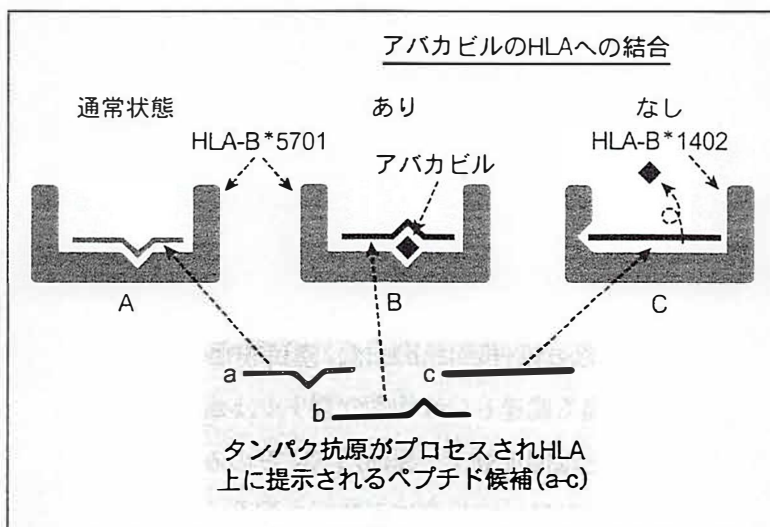


図1 アバカビルと HLA との関係

ペプチド a は通常 HLA-B*5701 に抗原提示されているペプチドであるが (A), HLA-B*5701 にアバカビルが結合すると、同 HLA に親和性をもって結合するペプチドライブラリーが変化する。すなわち、通常状態では抗原提示されないようなペプチド b が neo-antigen として抗原提示される (B)。通常状態では HLA に結合することができなかったペプチド b に対する免疫寛容は成立していないために、ペプチド b に対する免疫応答が新たに開始され、薬疹が生じると考えられている。アバカビルは、HLA-B*5701 以外の HLA には高い親和性をもって結合しない (C)。

HLA: ヒト白血球抗原

(筆者作成)

さらに同一論文の中で、カルバマゼピンも SJS/TEN と関連する HLA-B*1502 に結合し、HLA 上のペプチドレパトアを変えることから、アバカビルと同様の機序が類推されている。しかし、アバカビルによる薬疹は SJS/TEN や DIHS とは異なる病態と理解されており、薬剤が HLA に結合する同モデルはそのまま重症薬疹を生じる要因にはならない。また、アバカビルによる薬疹は HLA-B*5701 を有する患者の全例に生じるわけではなく、約半数に生じるとされており、薬剤が HLA に結合すること以外の要素も関連していると推測される。

SJS/TEN や DIHS といった重症薬疹と関連する HLA の解析は各薬剤において上記以外にも多数検討されており、ある特定の HLA ハプロタイプとの関連が報告されているが、カルバマゼピンにおける HLA-B*1502 のように、重症薬疹のみに関連し、軽症の薬疹には関連しないという HLA の報告は他にはない。HLA が遺伝的背景として重症薬疹を引き起こす絶対的な要因であるというエビデンスは現状では一般化できないものの、薬疹を引き起こす一つの要因として重要であることは間違いない。

3 重症薬疹と関連する innate immunity

前項目では、薬剤がなぜ T 細胞により認識されるかを説明する特定の HLA と薬剤との関係について述べた。しかし、同じ薬剤によって生じる薬疹がなぜ SJS/TEN や DIHS あるいは軽症型の薬疹といった異なる病型を生じるのかという問いについての答えにはならない。T 細胞が薬剤投与を感知し、異常な免疫応答を開始するという点は各病型に共通して存在し、その後の免疫応答の質が病型を大きく左右するのではないかと推察される。例えば、DIHS では病初期に TARC (thymus and activation-regulated chemokine) の異常高値を認め、真皮中の DC (樹状細胞) が TARC を産生しているといった報告¹⁴⁾、DIHS 初期の患者末梢血には CD11b⁻CD13⁺CD14⁻の未熟な monomyeloid cell が出現するという報告¹⁵⁾などがなされている。

一方、SJS/TEN においては、表皮変性が強い組織中に共刺激分子を発現した CD14⁺CD16⁻の単球系細胞の浸潤が強いことも報告されている¹⁶⁾。これらの報告は重症薬疹においては T 細胞だけでなく、他の innate immunity を担う免疫細胞も病態形成に重要であることを意味する。そもそもマクロファージや DC は薬剤という抗原を認識するのか、その場合どのような機構で認識するのかは、現段階では不明である。

他の可能性として、マクロファージや DC は薬剤を直接認識するのではなく、T 細胞から放出された液性因子に呼応する形で反応が各病型で変わっている可能性や、薬剤投与時に偶然併発していたウイルスなどの病原体感染により、免疫細胞がそもそも異常な状態を呈し、本来と異なる免疫反応を起こす可能性など、様々なことが仮説として想定される。伝染性単核球症のアンピシリン疹はウイルス感染と薬疹との密接な関係を示唆する代表例といえる。

5. 薬疹の重症化をもたらす要因

このように、薬疹の各病型により、免疫学的反応が異なっている点が明らかにされ、単に薬剤とT細胞、HLAの関係だけでは説明できない事象に関して、さらに重要な病態が存在し、重症薬疹の発症に寄与していると考えられる。

4 薬疹患者に投与される薬剤と薬疹重症化の関係

薬疹の治療の原則は原因薬剤の中止である。原因薬剤の原疾患に対する必要性や薬疹の程度によって、被疑薬が中止されないケースも実際の臨床ではありうるが、原因薬剤が中止されない限り、基本的には薬剤に対する免疫応答が持続的に増強する。特に、SJS/TEN、DIHSについては、積極的に被疑薬を中止すべきであり、また特にDIHSでは経過中に使用している薬剤に対する免疫応答を獲得する多剤感作の現象が知られている。これを防止するため、必要な薬剤以外は積極的に中止することが経験的に推奨されるが、この点についてはまだ科学的な結論には至っていない。

病原性の要因のために、症状が重症化する場合に、次のような事例が想定される。ある感染症に対して投与されたペニシリン系抗生剤によって、TENが生じたと仮定する。原因薬剤の変更を余儀なくされたが、現疾患の治療のために抗生剤は中止できない状況であったため、主治医はペニシリン系抗生剤からセフェム系抗生剤に変更した。TENに対する治療をするにもかかわらず、病状が進行し、軟部組織の感染症を併発したため、さらに薬剤をモノバクタム系抗生剤に変更したが、TENの病勢は全く治療に反応せず、その結果、敗血症と多臓器不全により患者は命を落としたとする。このようなケースでは投与された薬剤すべてがβラクタム環を有する抗生剤であり、共通した化学構造を有する。このケースにおけるTENが、抗生剤により生じたものかという科学的な検討がまずは必要であるが、実際の臨床の現場では結論が得られる前に最悪の事態を想定して、より安全で効果的な薬剤投与の運用が求められる。これは、仮想の事例ではあるが、途中でニューキノロン系など、全く構造の異なる抗生剤への変更などが適切かもしれない。

このように、薬疹の原因薬剤が何かということを常に想定し、現在の患者の状況において、本当に必須な薬剤とそれを投与したときのリスクを天秤にかけて総合的に判断する能力が薬疹の治療には求められる。最善の治療にあたっては、皮膚科医と主治医との適切な連携が重要である。

5 ウイルス感染と重症薬疹の関係

DIHSではHHV-6の再活性化がその特徴として認識されているが、この点はDIHS患者が経

過中に免疫抑制状態にあることを意味する。HHV-6の再活性化に伴って、発熱、肝機能障害、血液異常所見などが観察され、症状が増悪する。Tohyamaらの解析によると、DIHS患者においてHHV-6の再活性化が観察された群62例とされなかった群38例を比較したところ、重度の肝機能障害はHHV-6再活性化群に優位に多く観察され、さらに腎機能障害を生じた10例と死の転機をとった5例は、すべてがHHV-6再活性化群に属していた。すなわち、HHV-6の再活性化を伴った状態の方が、より重症だといえる¹⁷⁾。HHV-6が直接的な死因となっているかどうかは不明であるが、少なくとも患者の強い免疫抑制状態を反映している所見だととらえることはできる。

また、DIHSの死因としてCMV(サイトメガロウイルス)による消化管出血や脳出血など様々な状態が知られているが、通常では起こりえない病態を誘発しうる免疫抑制状態あるいは免疫学的に異常な状態が、DIHSが重症な経過をたどる病態の本質そのものではないかと考えられる。

◆◆ 6 治療法とDIHS重症化の関係

DIHSの治療においては、特に確立した治療法はないが、経験的に不十分なステロイド初期量での治療や、急なステロイド減量は望ましくないとされている。不十分なステロイド初期量は後に生じるウイルス再活性化に伴う症状の増悪をコントロールできないばかりでなく、先行する不十分なステロイド受容体の活性化によりステロイド増量時の治療効果を鈍らせる可能性がある。DIHSが疑われる場合には十分量のステロイドを初期から投与すべきであり、一方でDIHSの原因薬剤を飲んでいるにもかかわらず、臨床症状が非常に軽微で十分量のステロイド投与を躊躇する場合は、安易なステロイド投与はせずに経過を追うことも一つの選択肢として考えるべきではないだろうか。

一方、DIHSにおける急激なステロイドの減量はウイルス再活性化による症状を顕著化し、より激しい症状を誘導する可能性が高い。ウイルス再活性化に伴う臨床症状やラポデータの動きに注意しながら、ステロイドの漸減を行うことが、DIHS経過中の症状増悪を最小限に食い止めるために重要であろう。

以上は全くの私見であるが、ステロイド治療に関しては次の様な興味深い報告がUshigomeらによりなされている¹⁸⁾。DIHS患者をステロイドを使用せずに治療した群とステロイドを使用して治療した群で比較した場合に、血清学的に認めるHHV-6やEBV(Epstein-Barrウイルス)などのヘルペスウイルス再活性化の頻度については両群で差を認めなかったが、発症6カ月以内の感染症(帯状疱疹、脳炎、膿瘍形成、ニューモシスチス肺炎など)はステロイド投与群でのみ認められた。経過中の2例の自己免疫疾患の発症はステロイド無使用群のみに認め、8例

5. 薬疹の重症化をもたらす要因

に認めた自己抗体の検出も7例がステロイド無使用群であった。この報告はDIHSにおけるステロイド使用の有無によって、急性期に生じる感染症と慢性期に生じる自己免疫応答の出現という、異なる二つの現象のいずれかが誘導されやすくなることを意味し、DIHSにおいては現在のみならず将来のリスクを見越して、症例ごとにステロイドの使い方を十分に検討すべきといえる。

◆◆ 7 まとめ

本稿では、重症薬疹あるいはそれらがより重症化する場合と関連しうる事項について述べた。特に重症薬疹については、その病態はごく一部しか理解されておらず、非常に複雑であることが予測される。免疫学的、細胞生物学的にその病態の解析が進歩し、重症薬疹を起こす要因が今以上に明らかにできれば、この致死的な疾患を予防あるいは克服することが可能になり、安心した医療の提供が可能となる。その日が近い将来に来ることを願いたい。

◆ 文献 ◆

- 1) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428 : 486, 2004.
- 2) Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 16 : 297-306, 2006.
- 3) Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al: Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 364 : 1126-1133, 2011.
- 4) McCormack M, Alfirovic A, Bourgeois S, et al: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 364 : 1134-1143, 2011.
- 5) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20 : 1034-1041, 2011.
- 6) Kang HR, Jee YK, Kim YS, et al: Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics* 21 : 303-307, 2011.
- 7) Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, et al: Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 19 : 704-709, 2009.
- 8) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 13 : 60-69, 2013.
- 9) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 4134-4139, 2005.
- 10) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 18 : 99-107, 2008.
- 11) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al: Genetic variations in HLA-B region and hyper-

- sensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 359 : 1121-1122, 2002.
- 12) Mallal S, Nolan D, Witt C, et al : Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359 : 727-732, 2002.
 - 13) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al : Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 486 : 554-558, 2012.
 - 14) Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al : Identification of thymus and activation-regulated chemokine(TARC/CCL17)as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci* 69 : 38-43, 2013.
 - 15) Hashizume H, Fujiyama T, Kanebayashi J, et al : Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy. *Allergy* 68 : 681-689, 2013.
 - 16) Tohyama M, Watanabe H, Murakami S, et al : Possible involvement of CD14⁺ CD16⁺ monocyte lineage cells in the epidermal damage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 166 : 322-330, 2012.
 - 17) Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al : Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 157:934-940, 2007.
 - 18) Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al : Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 68 : 721-728, 2013.