厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

共焦点レーザー顕微鏡を用いた薬疹重症化予測

分担研究者　椛島健治　　京都大学大学院医学研究科皮膚科　教授
研究協力者　野村尚史　　京都大学大学院医学研究科皮膚科　特定准教授
研究協力者　中島沙恵子　京都大学大学院医学研究科皮膚科　助教

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)は、急速に進行し、死亡率が高い重症薬疹である。特に病態の完成していない病初期の皮疹はウイルス疹などとの鑑別が困難であり、病初期での重症化予測を行うことで早期からの治療介入が可能となるため、重症化予測を病初期に簡便に行うためのバイオマーカーをはじめとした方法の確立は非常に重要である。

これまでに、我々は、患者血清サンプルを用いたバイオマーカー探索、マウスモデルを用いた病態解析を行うことで早期からの重症化の予測を可能とするいくつかのバイオマーカーを報告している。

今年度は、SJS /TEN の病態の中心である表皮ケラチノサイトの細胞死を可視化し、最終的には重症化予測に用いることを目標に、in vivo 共焦点レーザー顕微鏡を用い患者皮膚の観察を行った。

A.　研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)はいまだに死亡率が高い重篤な疾患である。早期に疾患の重症化を予測することで積極的に治療介入することが可能となり、致死率を下げることが可能になるため、臨床現場では重症化予測ツールの開発が強く望まれている。

我々は、SJS/TEN の重症化予測を目指し、これまで患者血清を用いたバイオマーカー探索を中心に検討してきた。これまでの研究から、high mobility group box-1 (HMGB１)や IL-33 といった alarmins が疾患の早期から上昇していることを見出している。一方で、これらのバイオマーカーは、悪性腫瘍や多臓器不全、アレルギー疾患でも上昇することが知られており、疾患特異性については議論の余地がある。

そこで我々は、SJS/TEN の病変部で起こっている“表皮ケラチノサイトの細胞死”を可視化することができ、またその細胞死の程度を測定することが可能となれば、重症度を予測できるのではないかとの仮説を立てた。

B.　研究方法

In vivo 共焦点レーザー顕微鏡（Caliber 社製 Vivascope 1500）を用いて、非侵襲的に正常皮膚および薬疹患者（不全型 DIHS）の皮疹部の経時変化の観察を行った。

（倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会の審査承認を受けた研究計画に基づき遂行する。実施にあたっては、関係者の人権及び利益の保護について十分配慮して、資料を実験に供する。なお、本研究は遺伝子治療研究や臨床介入研究は含まない。

C.　研究結果

まず、成人の正常顔面皮膚を用いて撮像を行った。In vivo 共焦点レーザー顕微鏡では、皮膚の細胞層に対応して図１(a)のような像が得られる

（http://www.caliberid.com/vivascope-system.html）。当大学所有の機器で健常人前額部の皮膚を観察すると、図１(b)のような像が観察された。得られた像は、これまでの報告に矛盾しない所見であった。
次に、不全型 DIHS 患者の顔面紅斑の経時的観察を行ったところ、入院時は表皮真皮境界部の毛包周囲に細胞輝度の上昇を認め（矢印）、これが紅斑の消退とともに低下し正常に近づく像が得られた（図２）。

図１ a

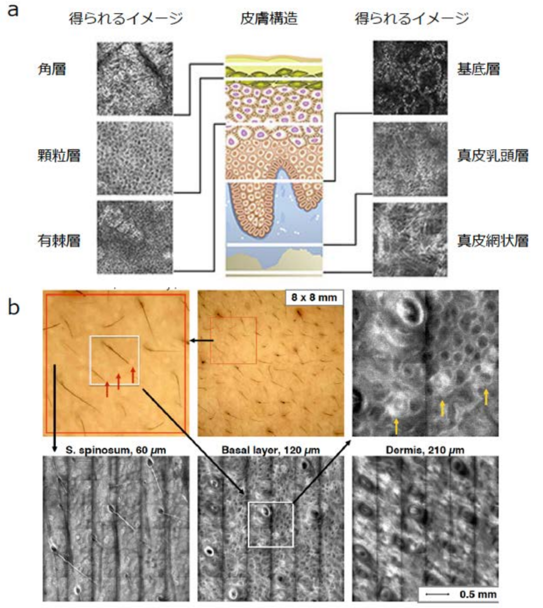
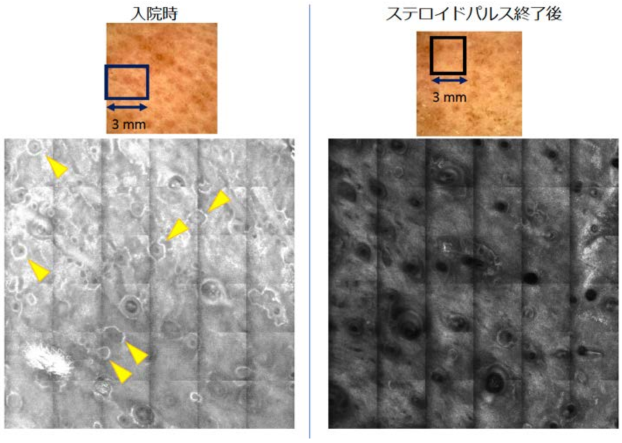


図２ 不全型DIHS患者顔面紅斑の経時変化



D. 考察

In vivo 共焦点レーザー顕微鏡を用いて非侵襲的かつ経時的に薬疹患者の皮膚病変を観察できた。病勢極期に認めた毛包周囲の輝度の上昇は症状の寛解とともに低下し、これが炎症の程度を反映していると考えられた。
今後は、病理組織学的検討と併せた検討が必要になると考える。次回以降、病変部の観察および、同一部位からの病理組織学的検討を追加し、In vivo 共焦点顕微鏡で得られた所見が病理組織学的所見をどのように反映しているか検討を追加していく予定である。

E. 結論

In vivo 共焦点レーザー顕微鏡を用いて薬疹患者皮膚の観察を行った。病勢に伴って所見に変化を認め、今後の早期診断応用への可能性を見出せた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1：Takeuchi A, Egawa G, Nomura T, Kabashima K. Contact leukoderma induced by rotigotine transdermal patch (Neupro®). Eur J Dermatol. 2019 Feb 8.

2：Honda T, Egawa G, Kabashima K. Antigen presentation and adaptive immune
responses in skin. Int Immunol. 2019

3：Komatsu-Fujii T, Nomura M, Otsuka A, Ishida Y, Doi K, Matsumoto S, Muto M,
Kabashima K. Response to imatinib in vaginal melanoma with KIT p.Val559Gly
mutation previously treated with nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab. J Dermatol. 2019 Jan 7.

4：Komori T, Otsuka A, Cho M, Honda

T, Kabashima K. Nail pitting and splinter
hemorrhage possibly induced by zolpidem. J Dermatol. 2018 Dec 3.
5: Adachi A, Komine M, Tsuda H, Nakajima S, Kabashima K, Ohtsuki M. Differential expression of alarmins: IL-33 as a candidate marker for early diagnosis of toxic epidermal necrolysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jan;7(1):325-327.
6: Oiwa T, Honda T, Otsuka A, Kabashima K. Three cases of facial erythema with
dryness and pruritus in psoriasis patients during treatment with IL-17 inhibitors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Apr;32(4):e122-e123.
7: Goto K, Nomura T, Kogame T, Irie H, Kaku Y, Dainichi T, Kabashima K. Improvement of erosive pustular dermatosis of the scalp following discontinuation
of chemotherapy with afatinib. Eur J Dermatol. 2018 Apr 1;28(2):258-259.

２. 学会発表

1. 椛島健治・脂質の関わる皮膚疾患・千里ライフサイエンスセミナーM４・2018年11月20日・大阪
2. 中島沙恵子・重症薬疹のトピックス・第117回日本皮膚科学会総会・2018年5月31日・広島

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得
なし
2.実用新案登録
なし
3.その他
なし