

厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）」
分担研究報告書

Mexameter を用いた薬疹症状の評価

分担研究者 梶島健治 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 講師

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きた。

また我々は、生体共焦点顕微鏡を用いて、表皮ケラチノサイトの細胞死を可視化することも試み、薬疹患者皮膚病変部の、細胞一個単位の変化を捉えることに成功した。しかしこの方法は時間を要するため、時間の限られた外来診療において、手軽にアプライすることは困難であった。

今年度は、病勢判定の一つである紅斑の赤みの程度に着目し、新規病勢評価マーカーの探索を試みた。紅斑の評価は、医療従事者の主観によるのが現実であり、簡便かつ客観的な評価マーカーの開発が望まれる。我々は全身が潮紅する紅皮症をモデルとし、mexameter による erythema (紅斑) および色素沈着 (melanin) が、薬疹の病勢評価に有用かを検討した。

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、致死率を下げるのが可能になるため、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 (HMGB 1) 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。

また、生体共焦点レーザー顕微鏡を用いることで、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”を可視化することを試みた。この方法により我々は細胞レベルの変化を検出できた。しかし撮像に 60 分程度を要するため、外来診療への応用はやや困難であり、さらなる改善が必要だった。

今年度はより簡便な重症度評価マーカーとして、紅斑の赤みの程度に着目した。紅皮症をモデルに、メグザメーターを用いて赤みを客観的に評価し、病勢と関連するか

検討した。

B. 研究方法

メラニン・紅斑メグザメーターMX18 を用いて、紅皮症患者のメラニン濃度、ヘモグロビン濃度を、非侵襲的に測定した。メラニンは 660 nm/870 nm で測定し、紅斑は 568 nm/660 nm で測定した。

また皮膚炎の重症度を反映する血清マーカーとして TARC を測定した。

(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

タケキャブ中止 (day 0) 後の丘疹-紅皮症患者の皮膚をメグザメーターで経時的に測定し、かゆみスコア (visual analogue scale) を記録した。

図 1 に示すように、紅斑部の紅斑 (erythema) は徐々に低下した (黒丸)。健常部の紅斑度の変化はわずかだった (白丸)。

図 2 に示す色素沈着 (melanin) も、紅斑の改善とともに消退傾向を示した (黒丸)。健常部にも色素沈着があり、経過とともに度合いが軽減することがわかった。

図 3 に示すように、紅斑の低下に伴い、かゆみも改善した。

図 1: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者の病変部 (黒丸)、健常部 (白丸) の紅斑度 (erythema) の時間的推移。

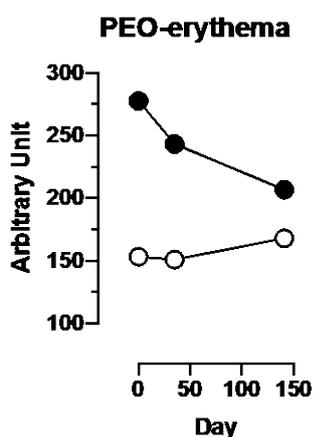


図 2: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者の病変部 (黒丸)、健常部 (白丸) の色素沈着度 (melanin) の時間的推移。

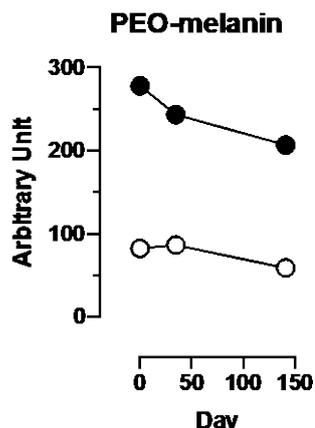
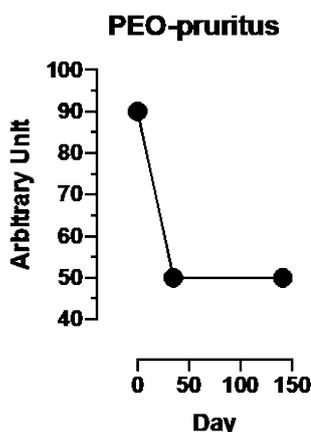


図 3: 丘疹-紅皮症 (PEO) 患者のかゆみ VAS の時間的推移。



D. 考察

メグザメーターを用いることで、非侵襲的に薬疹患者の皮膚病変の変化を記録することができた。

一見健常に見える部位も、わずかな色素沈着が存在し、経過とともに改善することがわかった。

今後は、重症患者における症状の変化に応用できるか検討が必要になると考える。

E. 結論

メグザメーターを用いてタケキャブ中止後の丘疹-紅皮症患者の皮膚を観察した。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. Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y; Drug Allergy Database Committee in Japanese Cutaneous Immunology and Allergy Association. Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology. *J Dermatol*. 2020 Feb;47(2):169-173.
2. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2894-2897.e7.
3. Adachi E, Egawa G, Kabashima K. Case of capecitabine-induced severe erosional radiation recall dermatitis in a patient with breast cancer. *J Dermatol*. 2019 Oct;46(10):e354-e355. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):215-217.
4. Honda T, Egawa G, Kabashima K. Antigen presentation and adaptive immune responses in skin. *Int Immunol*. 2019 Jul 13;31(7):423-429.
5. Komori T, Otsuka A, Cho M, Honda T, Kabashima K. Nail pitting and splinter hemorrhage possibly induced by zolpidem. *J Dermatol*. 2019 May;46(5):e151-e152.
6. Takimoto R, Honda T, Kataoka TR, Ueshima C, Otsuka A, Kabashima K.

DIHS/DRESS-like eruption possibly induced by amoxicillin during treatment with nivolumab. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):228-229.

7. akeuchi A, Egawa G, Nomura T, Kabashima K. Contact leukoderma induced by rotigotine transdermal patch (Neupro®). *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):215-217.
8. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol*. 2019 Jan;19(1):19-30.
2. 著書
なし
3. 学会発表
 1. 中島沙恵子「好酸球が関与するその他の皮膚疾患」第118回日本皮膚科学会総会教育公演、2019年6月7日
 2. 栗井匠, 中島沙恵子, 加来洋, 野村尚史, 梶島健治「エポプロステノールによる蕁麻疹型薬疹の一例」第118回日本皮膚科学会総会、2019年6月6日
 3. 富安弘花, 中島沙恵子, 梶島健治「マヴィレットによる播種状紅斑丘疹型薬疹の一例」第49回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会、2019年11月30日、横浜

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