

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

中毒性表皮壊死症における急性呼吸窮迫症候群のバイオマーカーに関する研究

分担研究者	山口由衣	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	主任教授
研究協力者	渡邊友也	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講師
	渡邊裕子	横浜市立大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	講師

研究要旨 中毒性表皮壊死症（TEN）は致死率が高く、様々な臓器障害を合併する最重症型の薬疹である。TENに合併する呼吸器系疾患の中でも急性呼吸窮迫症候群（ARDS）は稀ではあるが、非常に重篤な合併症の1つである。本研究では、TEN患者におけるARDS発症の予測マーカーとなりうるサイトカイン/ケモカインについて検討した。ARDS合併TEN3例とARDS非合併TEN13例の治療前の血清及び健常人16例の血清を解析したところ、ARDS合併TENでは、IL-8、IL-6、CCL2は健常人とARDS非合併TENより有意に上昇していた。特に、IL-8とCCL2では健常人とARDS非合併TENでは有意差がなく、ARDS特異的に上昇している可能性が示唆された。これらのサイトカインは全身治療により低下したが、IL-8、CCL2はARDSの増悪に伴い再上昇し、特にIL-8はARDS改善後に低下を認めた。以上よりIL-8とCCL2はTENによるARDSの発症を予測するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

中毒性表皮壊死症（Toxic epidermal necrolysis; TEN）は高熱とともに重篤な粘膜障害や広範囲の皮膚を伴い、時に致死的となる薬疹の最重症型である。TENは様々な臓器障害を合併するが、呼吸器系疾患の合併は予後不良因子であり、特に急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome; ARDS）を発症した症例では死亡率が高いことが報告されている。しかし、ARDS合併TENは稀であり、その病態や発症を予測するバイオマーカーについては未だに十分な解析が行われていない。

そこで我々は、TEN患者におけるARDS発症の予測マーカーとなりうるサイトカインまたはケモカインについて検討を行った。

B. 研究方法

2000年～2021年までに横浜市大附属病院皮膚科で治療されたTEN患者を対象とした。表皮剥離面積が10～30%の症例については本邦診断基準に従いTENに含めた。39症例をエントリーし、当院受診前に全身ステロイド療法が既に導入されていた症例やTEN発症時に呼吸器系疾患を合併していた症例を除外し、最終的にTEN16症例（ARDS

合併3例、非合併13例）の治療開始前の血清と皮膚検体を解析した。なお、対照群として健常人16症例の血清と皮膚を用いた。

血清中のサイトカイン/ケモカインはLuminex® Assay Human Premixed Multi-Analyte Kitを用いて、CCL-2、CCL-7、GM-CSF、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17A、IFN- γ 、TNF- α を測定した。これらのサイトカイン/ケモカインの血清レベルとTEN患者の皮疹の重症度、合併症の有無などの臨床データとの相関関係を解析した。また、皮膚免疫染色を行い、皮疹部でのサイトカイン/ケモカインの発現解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、横浜市立大学医学部臨床研究倫理審査委員会にて「重症薬疹に合併する重症臓器障害のバイオマーカーの検討」で許可（承認番号F210900028）を得ている。

C. 研究結果

総数19名、男女比は1:1、年齢中央値は66.0歳（範囲：44-91）、平均剥離面積は入院時21.4 \pm 19.7%、最大時49.9 \pm 26.8%、死亡率は18.8%（3例）であった。そのうちARDS合併TENは3例、ARDS非合併TEN

は13例であった。ARDSは3例ともTEN発症から4日以内に発症しており、TEN発症早期にみられることが分かった。両群間の比較では、ARDS合併例では年齢中央値が49.0歳と非合併例の73.0歳より低い一方で、全例で口唇・口腔内と陰部のびらんを伴い、入院時の表皮剥離面積も高い傾向を認めた(19.8% vs 28.7%)。その一方で、TENの予後予測スコアであるThe

severity-of-illness scoring system for TEN (SCORTEN)はARDS合併群で低かった

(2.9 vs 2.0)が、死亡率はARDS合併群で33%と非合併群の15.4%より高値であった。これはSCORTENに呼吸器疾患に関する項目がないことを反映した結果と考えられた。

血清の解析では、IL-8、IL-6、CCL2は健常人に比べTEN患者で有意な増加を認めた。また、ARDS合併TENでは、IL-8、IL-6、CCL2は健常人とARDS非合併TENより有意に上昇していた。特に、IL-8とCCL2では健常人とARDS非合併TENでは有意差がなく、ARDS特異的に上昇している可能性が示唆された。更にこの3つのサイトカインについてARDS以外の臓器障害(肝機能障害、腎機能障害、角膜びらん)の有無で比較解析したが、合併群と非合併群に有意差は認めなかった。一方で、生存群と死亡群の比較では、CCL2が死亡群において有意に上昇していた($P < 0.05$)。

次に、これらのサイトカインと皮疹の重症度(入院時と最大時の表皮剥離面積)、予後(SCORTEN、modified SCOTEN)、臨床パラメーター(CRP、Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR))との相関関係を解析したところ、IL-8($P < 0.05$)、IL-6($P < 0.001$)、CCL2($P < 0.001$)のいずれもがNLRと有意な正の相関を認めたほか、IL-8が入院時の剥離面積と正の相関を認めた($P < 0.05$)。

また、これらのサイトカインの全身治療(ステロイド全身療法、大量 γ グロブリン静注療法、血漿交換療法)による変化と皮膚・肺病変との相関をARDS合併TEN2症例で解析したところ、いずれのサイトカイン

も治療開始3~4日後には劇的に低下していたが、皮疹の重症度と関連は認めなかった。更に、長期的な変化を解析した1例では、CCL2とIL-8はARDSの悪化に伴い再上昇を認めた。その後、IL-8は病勢の改善に伴い低下したが、CCL2は低下せず、高い値は維持した。このことからIL-8はARDSの病勢マーカーとなりうる可能性が示唆された。

最後に、TEN患者皮膚組織におけるIL-8とCCL2の発現を解析したところ、TENの表皮・真皮においてCCL2とIL-8は高発現していたが、ARDS合併群と非合併群において有意な差は認めなかった。この結果から皮膚以外のIL-8とCCL2の産生元として肺病変の可能性が示唆された。

D. 考察

本研究では、ARDS合併TENでは、血清中のIL-6、IL-8、CCL2が有意に上昇し、特にIL-8とCCL2がARDS発症のバイオマーカーとなりうることが明らかとなった。実際に、ARDSの病態において肺胞内マクロファージから産生されたIL-8、IL-6、CCL2は好中球や単球の肺への遊走を促進することが報告されている。また、ARDS患者の約30%で血液中のIL-6、IL-8、可溶性TNF受容体の上昇を認め、高炎症状態を誘導すると考えられている。更にIL-8はARDS発症前の患者血清中で上昇していることが報告されており、今回の研究結果を裏付けている。一方で、本研究では症例数が少ないこと、具体的な機序については解析ができていない点が課題となる。これらのサイトカイン/ケモカインがTEN誘発性のARDS特異的な上昇であることを証明するためにARDS以外での急性呼吸器障害(感染症含む)におけるIL-8、CCL2の測定を行う必要がある。また、皮膚におけるIL-8とCCL2産生細胞の同定と表皮細胞壊死におけるIL-8とCCL2の具体的な機能や関与について更なる解析を進めることが必要である。

E. 結論

ARDS 合併 TEN において IL-8、IL-6、CCL2 の有意な上昇を認めた。その中でも IL-8 と CCL2 は TEN による ARDS の発症を予測するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe T, Yamaguchi Y : Cutaneous manifestation associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983.
2. Suzuki M, Koshikawa S, Watanabe H, Inomata N, Yamaguchi Y, Aihara M, Sueki H : Elevated serum osteopontin levels in patients with severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, 50(4):536-540, 2023.
3. Maeda A, Takase-Minegishi K, Kirino Y, Hamada N, Kunishita Y, Yoshimi R, Meguro A, Namkoong H, Horita N, Nakajima H, YCU irAE Working Group : Immune checkpoint inhibitor-induced arthralgia is tightly associated with improved overall survival in cancer patients. *Rheumatology(Oxford)*, 62(4):1451-1459, 2023.
4. Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H : Risk factor for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci*, 107(2):75-81, 2022.
5. Ikeda S, Yamaguchi Y, Baba T, Sekine A, Ogura T : Letter comments on anti-PD(L)1 immunotherapies in patients with cancer and with pre-existing systemic sclerosis: a post-marketed safety assessment study. *Eur J Cancer*, 165:205-207, 2022.
6. Mizuno Y, Watanabe Y, Aihara M, Yamaguchi Y : A case of hyperpigmentation associated with the use of Morinda citrifolia(Noni). *J Cutan Immunol Allergy*, 5(4):148-149, 2022.
7. Yamaguchi Y : Exploring the deeper linkage between adverse drug reactions and autoimmune diseases. *Allergol Int*, 71(2):161-162, 2022.
8. Watanabe Y, Yamaguchi Y : Drug allergy and autoimmune diseases.

- Allergol Int, 71(2):179-184, 2022.
9. Sueki H, Watanabe Y, Sugiyama S, Mizukawa Y : Drug-allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Allergol Int, 71(2):185-192, 2022.
 10. 渡邊裕子, 山口由衣 : 特集 乾癬・掌蹠膿疱症の基礎と臨床 薬剤性乾癬. 皮膚科, 1(2):233-241, 2022.
 11. 渡邊裕子 : 免疫チェックポイント阻害薬による薬疹. 皮膚科, 1(6):801-810, 2022.
 12. 渡邊裕子, 山口由衣 : 扁平苔癬型薬疹～最近の動向～. 皮膚病診療, 44(10):874-880, 2022.
 13. 渡邊友也, 山口由衣 : 薬疹の最前線 SJS/TEN の治療. 皮膚科, 1(6):767-775, 2022.
 14. 乙竹 泰, 山口由衣 : IV章 注目すべき合併症, 副作用とその対策 2免疫チェックポイント阻害薬による有害事象 A. 皮膚障害. がん 最新の薬物療法 2023-2024(関根郁夫, 安藤雄一, 伊豆津宏二編), 南江堂(東京), 247-248, 2023.
 15. 渡邊裕子 : C章 発疹タイプ別の薬疹の診かたと対比 播種状紅斑丘疹型薬疹. 目で見て役立つ 薬疹の上手な診かた・対応ガイド(阿部理一郎編), 診断と治療社(東京), 78-83, 2022.
 16. 渡邊裕子 : 第IV章 薬疹 1 薬疹. 病態から考える薬物療法(「皮膚科の臨床」編集委員会編), 金原出版株式会社(東京), 701-709, 2022.
 17. 渡邊友也 : D章 患者背景別の薬疹の診かたと対応 1 アレルギー等の基礎疾患がある場合. 目で見て役立つ薬疹の上手な診かた・対応ガイド(阿部理一郎編), 診断と治療社(東京), 142-146, 2022.
 18. 渡邊友也 : 第2章 症状・所見ごとの皮膚疾患 【赤い】重症薬疹(Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症・DIHS など). レジデントノート病棟・救急でよくみる 皮膚疾患に強くなる 皮膚所見を言葉で表現し, 適切な診断・対処・コンサルタントにつなげる(田中了編), 羊土社(東京), 24(4) : 2450-2460, 2022.
- ## 2. 学会発表
1. Watanabe T, Watanabe Y, Ikeda N, Aihara M, Yamaguchi Y : Serum levels of C-C motif chemokine ligand 2 and interleukin-8 as possible biomarkers in patients with toxic epidermal necrolysis accompanied by acute respiratory distress syndrome. The 51st Annual ESDR Meeting, Amsterdam(web), 2022, 9,28-10,1.
 2. 中村亮介, 大関健志, 平山令明, 関根章博, 水川良子, 塩原哲夫, 渡辺秀晃, 末木博彦, 小川浩平, 浅田秀夫, 塚越絵里, 松永佳世子, 新原寛之, 山口由衣, 相原道子, 蒔田泰誠, 齊藤嘉朗, 森田栄伸 : 日本人におけるサルファ剤

- による重症薬疹の発症と HLA-A*11:01 の関連. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022, 10, 7.
3. 渡邊裕子: 薬物アレルギー 日常診療で重要な薬疹(ベーシック). 第 8 回総合アレルギー講習会, 横浜 (web), 2022, 3, 27.
 4. 渡邊裕子, 高村直子, 石川秀幸, 渡邊友也, 金岡美和, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬による Stevens-Johnson 症候群・中毒表皮壊死症における炎症性バイオマーカーの推移. (一般・ポスター) 第 86 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 新潟 (web), 2022, 8, 27.
 5. 渡邊裕子, 高村直子, 今井紗綾, 鈴木華織, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST 陽性率に關与する因子についての検討. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋, 2022, 12, 16.
 6. 高村直子, 渡邊裕子, 今井紗綾, 鈴木華織, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST の陽性率および関連因子の検討. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2022, 10, 7.
 7. 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣: 中毒性表皮壊死症 59 例のリスクファクターの検討. 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2021 年度班会議 臨床研究・治験推進研究事業 2021 年度班会議 合同会議 薬疹研究会, 新潟 (web), 2022, 1, 14.
 8. 渡邊友也, 山口由衣: 中毒性表皮壊死症における急性呼吸窮迫症候群のバイオマーカーの検討. 日本医療研究開発機構免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2022 年度班会議臨床研究・治験推進研究事業 2022 年度班会議・薬疹研究会, 新潟, 2022, 11, 27.
 9. 渡邊友也: 重症薬疹のアップデート, SJS/TEN アップデート. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 愛知, 2022, 12, 17.
 10. 菊地彩音, 渡辺雪彦, 今井紗綾, 鈴木華織, 石川秀幸, 渡邊友也, 高村直子, 渡邊裕子, 山口由衣: アスペルギルス眼内炎を併発した Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 日本皮膚科学会第 900 回東京地方会, web, 2022, 2, 19.
 11. 鈴木華織, 渡邊裕子, 高村直子, 今井紗綾, 浅見美穂, 菊地彩音, 渡邊友也, 山口由衣: 薬疹患者における DLST の陽性率に影響する因子の検討. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2022, 6, 2.
 12. 荒川 遥, 渡邊裕子, 今井紗綾, 山川浩平, 永山貴紗子, 浅見美穂, 渡辺雪彦, 山口由衣: 免疫チェックポイント阻害薬によって生じた水疱を伴う難治性扁平苔癬型薬疹の 1 例. 日本皮膚科学会第 903 回東京地方会, web, 2022, 10, 15.
 13. 今井紗綾, 渡辺雪彦, 鈴木華織, 石川秀幸, 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由

衣：アスペルギルス眼内炎を併発した Stevens-Johnson 症候群の 1 例. 第 70 回神奈川医真菌研究会学術大会, 横浜, 2022, 6, 11.

14. 今井紗綾, 渡邊裕子, 石川秀幸, 高村直子, 渡邊友也, 山口由衣: 全身性ステロイド減量により再燃を繰り返した薬剤性過敏症症候群の小児例. 第 903 回日本皮膚科学会東京地方会, web, 2022, 10, 15.
15. 鈴木 毅, 渡邊裕子, 渡邊友也, 高村直子, 辻本信一, 山口由衣: Stevens-Johnson 症候群と鑑別を要したチオテパによる皮膚障害の 1 例. 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2022, 11, 19.
16. 永山貴紗子, 渡邊裕子, 乙竹 泰, 渡邊友也, 高村直子, 下木原航太, 山口由衣: エンホルツマブベドチンによる皮膚障害の 2 例. 第 52 回皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 名古屋(web), 2022, 12, 16.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 ○○○
2. 実用新案登録 ○○○
3. その他 ○○○