

SJS/TEN早期迅速診断キット開発とオールジャパン体制の構築

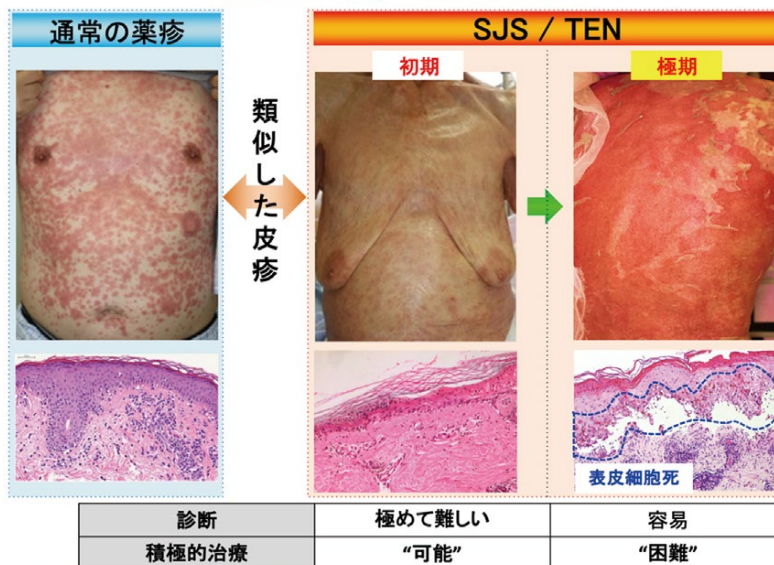
山梨大学大学院総合研究部医学域皮膚科学講座・学部内講師

木下 真直



重症型の薬疹であるStevens-Johnson症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）は、医薬品によるIV型アレルギーであり、致死率は約25 %と高率である。発症数は約5人／100万人／年と稀だが、治療のための投薬に起因した医原性疾患であること、致死的事であることから医学的・社会的に極めて重要な疾患である。高い致死率は、初期のSJS/TENを適切に診断するのが難し

通常の薬疹とSJS/TEN



く、診断と治療介入が遅れることに起因する。SJS/TENは発症から約8日後に極期（全身の^{びらん}糜爛）となる。極期後はステロイドパルス等の副作用による二次感染症の懸念があるため、積極的治療は困難である。統計では積極的な治療が可能な期間は概ね発症後3日間に限定される。3日以内に十分な治療ができないと、致死的事となることが多い。

治療介入が遅れる理由は、初期の皮疹からは通常の薬疹とSJS/TENの鑑別が難しいためである。上図右の写真（極期）のように全身糜爛となれば診断は容易であるが、既に治療が困難な時期である。

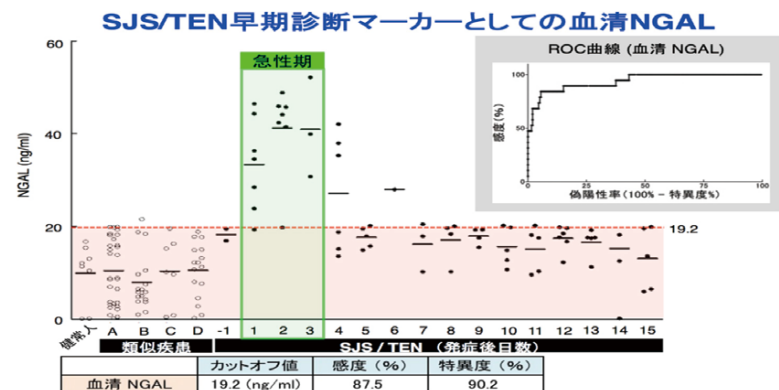
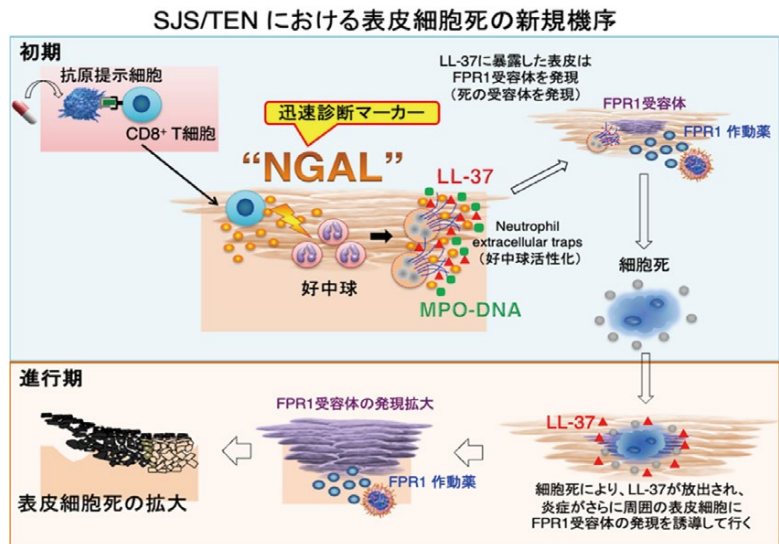
本研究では、SJS/TENの血清あるいは尿を用いて発症早期に迅速診断しうるキットの開発を目指す。これにより、SJS/TENを早期に診断し、治療を速やかに開始できれば、救命率向上に繋がる。

我々は好中球が形成するneutrophil extracellular trapsがSJS/TEN発症に関与する新規病態メカニズムを見出した（Kinoshita et al., *Science Translational Medicine*, 2021）。この一連のカスケード初期に作動する分子であるNeutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin：（NGAL）はSJS/TENの早期迅速診断バイオマーカー候補である。

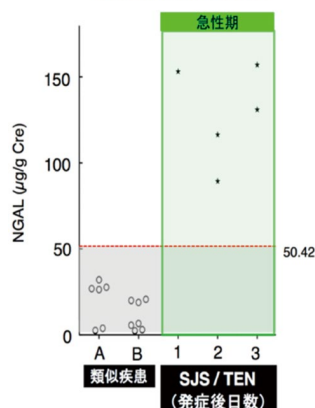
血清NGALは発症1-3日の早期においてSJS/TEN特異的に増加し、19.2 ng/mlのカットオフ値を設定した際の感度・特異度はそれぞれ87.5%, 90.2%と優れていた。

さらに、SJS/TEN尿の解析症例数は5例と少ないものの、尿NGALは血清と同様に、発症1-3日の早期に増加し、50μg/gCre前後のカットオフ値では鋭敏かつ特異的に診断可能であった。

尿NGALを測定したSJS/TEN患者の5例は血清NAGLも高く、尿NGALと血清NGALはSJS/TENの優れた早期迅速診断バイオマーカーとなりうる。



SJS/TEN早期診断マーカーとしての尿NGAL



このバイオマーカーを臨床検査として応用する場合、SJS/TENの発症初期患者の多くは皮膚科診療所、もしくはかかりつけ診療所を受診していることから、診療所でも測定可能な免疫クロマトグラフィー法による簡易迅速測定キットが理想的であり、現在製作中である。

また、技能試験開始に備え多くのSJS/TEN患者の血清・尿が必要となる。SJS/TENは稀な疾患であるため、十分なサンプルを得るためにはオールジャパン体制の構築が必須である。そこで、厚生労働省科学研究費補助金による「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」と連携して、全国の大学病院・総合病院から尿・血清を取集するための協力体制を整えている。