

厚生科学研究費補助金

厚生科学特別研究事業

Stevens-Johnson 症候群、
toxic epidermal necrolysis (TEN) と
hypersensitivity syndrome の
診断基準および治療指針の研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 橋本 公二

平成14(2002)年6月

目 次

I. 総括研究報告

Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN)と hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究----- 1
愛媛大学医学部皮膚科 教授 橋本公二
診断基準 (案) -----5

II. 分担研究報告

Drug-induced hypersensitivity syndrome の
診断基準案に関する研究 -----10
愛媛大学医学部皮膚科 教授 橋本公二

TEN と Stevens-Johnson 症候群の診断基準に関する研究-----13
昭和大学医学部皮膚科 教授 飯島正文

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis , drug-induced hypersensitivity syndrome の病態の解析と治療法の研究
一経時的ヒトヘルペスウイルス DNA の検出ならびに高用量 γ -グロブリン療法について-----15
横浜市立大学医学部皮膚科 教授 池澤善郎

急性汎発性発疹性膿疱症の診断基準の作成-----18
杏林大学医学部皮膚科 教授 塩原哲夫

アスピリンによる蕁麻疹誘発に関する研究-----20
神戸大学医学部皮膚科 講師 堀川達弥

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----22

I. 平成 13 年度総括研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

総括研究報告書

Stevens-Johnson 症候群、toxic epidermal necrolysis (TEN) と
hypersensitivity syndrome の診断基準および治療指針の研究

主任研究者 橋本 公二 愛媛大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN) は、致命率が高く後遺症を残すことの多い重症薬疹であるが、適切な診断が行われていない場合が多々ある。今回、重症薬疹の症例を蓄積検討し、Stevens-Johnson 症候群、TEN に加え、これらの薬疹と鑑別することが重要となる急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)、Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) について、それぞれの診断基準案を作成した。

研究分担者

飯島正文：昭和大学医学部皮膚科教授

池澤善郎：横浜市立大学医学部皮膚科教授

塩原哲夫：杏林大学医学部皮膚科教授

堀川達弥：神戸大学医学部皮膚科講師

TEN と過って診断され不必要な治療を受けている可能性もある。

一方、最近もう一つの重症型薬疹として drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) の存在が明らかになってきた。DIHS は、多臓器障害を伴う薬疹で、Stevens-Johnson 症候群や TEN と異なり皮膚以外の臓器障害が重篤となる。この薬疹は以前から存在していたが、概念が確立されていなかった。最近、DIHS において human herpesvirus 6 (HHV-6) が再活性化し多臓器障害に関与する可能性が明らかになったことから、ひとつの薬疹型として認識されるようになってきた。しかし、DIHS の診断基準はなく、臓器障害を伴う Stevens-Johnson 症候群、TEN との異同が問題となっている。

そこで、アナフィラキシー、Stevens-Johnson 症候群、TEN、AGEP、DIHS について、病態と病型の独立性を検討し、それぞれの診断基準を作成することを目標とした。

A. 研究目的

従来、重症型薬疹としてアナフィラキシー、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN) がよく知られている。特に、Stevens-Johnson 症候群、TEN は、現在でも致命率が高いのみならず、救命できた場合にも後遺症を残すことが多い。致命率を改善し、後遺症を軽減するためには、早期診断、早期治療が不可欠である。しかし、Stevens-Johnson 症候群と TEN はその関連性あるいは相違点につき未だ十分に理解されているとは言い難く、しばしば適切な診断がなされず、予後の悪化、後遺症の発生を生じることがある。また逆に、薬疹の一つの型である急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) が、

B. 研究方法

それぞれの薬疹型の関連性と独立性を検討するため、病態の解明と症例の検討という2つの方法をとった。

まず、病態の解明としては、HHV-6の再活性化がDIHS特有な現象であるかを調査し、DIHSの薬疹型としての独立性を検討した。また、アナフィラキシーについては、病態に不明な点の多いアスピリン蕁麻疹に注目し、その臨床症状とヒスタミンの関与について検討した。

さらに、論文報告された重症薬疹の症例、あるいは各施設で経験した薬疹の症例で、典型例、診断に問題のある症例に注目し、それぞれに共通する臨床所見、検査所見、また他の薬疹型と重なる臨床所見、検査所見を解析した。この結果から、まずそれぞれの薬疹型の概念を定め、次に、この概念に相当する症例を完全に網羅できる診断項目を検討し、診断基準案を作成した。

C. 研究結果

Stevens-Johnson症候群、TENの症例を検討した結果、Stevens-Johnson症候群では病変の主体は粘膜皮膚移行部であり表皮剥離をきたす皮膚病変が10%以上であること、TENでは表皮剥離が体表面積の10%を超え、皮膚粘膜移行部の病変は軽度であっても良いとした。但し、Stevens-Johnson症候群からTENへ移行する症例が明らかに存在し、Stevens-Johnson症候群と早期に診断した場合には、その後、TENへの移行の有無につき再評価が必要であると考えた。また、TENについては3型のサブタイプを設け、Stevens-Johnson症候群進展型(TEN with spot)、びまん性紅斑進展型(TEN without spot)、特殊型とした。

TENとの鑑別診断が必要となるAGEPについても、症例を集めて

検討し、診断基準案を作成した。その結果、血液検査や皮膚生検によりTENとの鑑別は可能と考えられ、その項目を設定した。

DIHSは、皮疹と臓器障害のパターンから、Stevens-Johnson症候群、TENとの鑑別が可能であると考えられる。特にHHV-6の再活性化はDIHSに特異的な所見であり、DIHSの診断の項目としても非常に特異性が高いと考えられた。しかし、稀に広範囲の表皮剥離をきたしTENとの鑑別が不可能な症例の存在が判明した。この場合にはTENに含むことが妥当と考えた。

D. 考察および結論

Stevens-Johnson症候群、TEN、DIHS、AGEPの診断基準案をそれぞれ作成した(別紙)。今後、重症薬疹は、上記に基づいた診断を行い、診断基準案の妥当性を全国レベルで検討し、さらに基準に準じた治療指針を確立する必要があると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤山 幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome (薬疹)とウイルス感染症に関する最近の研究 日本臨床 59:2285-2292, 2001
- 2) 藤山幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome アレルギー・免疫 8:78-82, 2001
- 3) 藤山幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome-ウイルス感染症を併発する薬疹 愛媛医学 20:130-133, 2001
- 4) 松田幸枝、今井佳代子、下妻道郎、千川就可、山下陽一、藤山幹子、橋本公二：抗てんかん薬投与中に生じた hypersensitivity syndrome 皮膚科の臨床 43:83-86 2001

- 5) 藤山幹子、橋本公二：Drug-induced hypersensitivity syndrome と HHV-6 Allergy Update 14:1-3, 2002
- 6) 藤山幹子、橋本公二：皮膚科領域における遺伝子解析の現状と展望 皮膚病診療 24:245-252, 2002
- 7) 飯島正文：TEN のステロイド治療は罪悪か？, 日皮会誌, 111 (12): 1812-1814, 2001
- 8) 飯島正文：TEN の治療と病態, —SJS 進展型 TEN (TEN with spots) の臨床的重要性—, アレルギー科, 11 (1): 89-94, 2001
- 9) 飯島正文：薬疹—TEN の診断と治療—, Clinical Derma, Vol, 3, No. 3:3-6, 2001
- 10) 黒川達夫, 飯島正文, 南光弘子, 原田昭太郎：(座談会) Stevens-Johnson Syndrome, 臨床医薬, 17 (9): 1261-1273, 2001
- 11) Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuti K, Ikezawa Z: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus, British J Dermatol, 144:1231-1234, 2001
- 12) 勝野正子、相原道子、岡島光也、近藤 恵、和田秀文、高橋一夫、池澤善郎、藤沢信：骨髄移植後に生じた toxic epidermal necrolysis の 1 例、臨床皮膚科、55: 936-939, 2001.
- 13) 浅子佳子、和田秀文、高倉桃子、杉田泰之、相原道子、岡沢ひろみ、川口とし子、池澤善郎：ステロイドパルス療法で救命しえた中毒性表皮壊死症型薬疹の 1 例、臨床皮膚科, 56, 2002 in press
- 14) 塩原哲夫：ウイルス感染と皮膚アレルギー アレルギー・免疫 8:36-41, 2001
- 15) 小鍛治知子、塩原哲夫 Acute generalized exanthematous pustulosis 臨皮 56(増):47-52, 2002
- 16) 塩原哲夫：薬疹—その今日的解釈 アレルギー in press
- 17) 塩原哲夫：薬疹の新しい解釈—防御的に働く T 細胞の関与— アレルギー科 in press
- 18) 原田晋、堀川達弥、市橋正光：アスピリン蕁麻疹のもつ多面性。アレルギーの臨床、21:979-984, 2001
- 19) Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M: Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Br J Dermatol, 145:336-339, 2001
- 20) 足立厚子、国定充、林一弘、堀川達弥、松林周邦：塩酸ミノサイクリン過敏症の 6 例、皮膚臨床、43: 1543-1547, 2001

2. 学会発表

- 1) Hashimoto K, Tohyama M: HHV-6 associated drug eruption (HADE) The 4th International Congress on Cutaneous ADRs (2001年9月、オランダ)
- 2) 橋本公二：重症型薬疹 hypersensitivity syndrome と HHV-6 再活性化 第 8 回ヘルペス感染症フォーラム (2001年8月 北海道)
- 3) 藤山幹子、橋本公二、安川正貴、吉田まり子、山田雅夫：HHV-6 の再活性化を伴った hypersensitivity syndrome の 2 例 第 16 回ヘルペスウイルス研究会 (2001年5月31日、大阪)
- 4) 吉田まり子、藤山幹子、橋本公二、山田雅夫：hypersensitivity syndrome と HHV-6、HHV-7 に対する中和抗体価 第 16 回ヘルペスウイルス研究会 (2001年5月31日、大阪)
- 5) 藤山幹子、橋本公二、安川正

- 貴：末梢血単核球あるいは血清中の HHV-6DNA の検出により HHV-6 の再活性化が証明された hypersensitivity syndrome の 2 例 第 31 回日本皮膚アレルギー学会（2001 年 7 月 13 日、浜松）
- 6) 飯島正文：TEN のステロイド治療は罪悪か？，第 100 回日本皮膚科学会総会・学術大会，平成 13 年 4 月 7 日，東京
- 7) 三谷直子、佐藤一郎、掛水夏枝、小松 平、相原道子、池澤善郎： ヒトヘルペスウイルス感染の関与が示唆された drug-induced hypersensitivity syndrome 5 症例の比較検討、第 14 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2002, 3, 21, 千葉
- 8) 塩原哲夫：重症薬疹の治療 第 65 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2 月 17 日 2002 年、東
- 9) 勝田倫江、稲岡峰幸、順毛直弥、小鍛治知子、水川良子、狩野葉子、塩原哲夫：ブフェキサマクは膿疱型薬疹 (AGEP) 様病態を起し得る 第 65 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2 月 17 日 2002 年、東京
- 10) 原田晋、堀川達弥、市橋正光：アスピリン蕁麻疹のもつ多面性。アレルギーの臨床、21：979-984、2001
- 11) Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M: Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Br J Dermatol, 145:336-339, 2001
- 12) 足立厚子、国定充、林一弘、堀川達弥、松林周邦：塩酸ミノサイクリン過敏症の 6 例、皮膚臨床、43：1543-1547、2001

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

診斷基準 (案)

Stevens-Johnson 症候群診断基準（案）

概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離を認める。原因の多くは、薬剤である。

主要所見（必須）

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10%未満であること
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
5. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

但し、TEN への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の 3 項目を全てみたまず場合 SJS と診断する。

Toxic epidermal necrolysis (TEN)診断基準（案）

中毒性表皮壊死症

概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の表皮の壊死性障害による水疱、表皮剥離・びらんを認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見（必須）

1. 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離・びらん。
2. プドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
5. 粘膜疹を伴う。
6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

サブタイプの分類

- 1型：SJS 進展型(TEN with spots)
- 2型：びまん性紅斑進展型(TEN without spots)
- 3型：特殊型

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)診断基準（案） 薬剤性過敏症症候群

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

主要所見

- 1.限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する。
- 2.発熱
- 3.リンパ節腫脹
- 4.血液学的異常：
 - a.白血球増多($11000/\text{mm}^3$ 以上)
 - b.異型リンパ球の出現（5%以上）
 - c.好酸球増多（ $1500/\text{mm}^3$ 以上）
- 5.肝障害(ALT：100 IU/ml 以上)
- 6.HHV-6の再活性化

副所見

- 7.発症後2から4週間の臨床症状の再燃

主要所見の全てを満たすものを完全型とする。

1、2を満たし、3、4、5、6のうち三項目を満たすものを不全型とする。
ただし4についてはa,b,cのうち一つを認めればよい。

参考所見

- 1.原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い。
- 2.皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。

粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。

- 3.HHV-6 の再活性化は、①ペア血清で HHV-6IgG 抗体価が 4 倍（2 管）以上の上昇、②血清（血漿）中の HHV-6DNA の検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6DNA の増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降（21 日以降で可能な場合も多い）の 2 点にすると確実である。
- 4.多臓器障害として、腎障害、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。
- 5.HHV-6 以外に、サイトメガロウイルスの再活性化も報告されている。

Acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP)診断基準（案）

急性汎発性発疹性膿疱症

概念

薬剤摂取後、発熱とともに急速に出現する多数の無菌性小膿疱を有する汎発性の紅斑で、末梢血の好中球増加を伴う。

主要所見

- 1 急速に出現、拡大する紅斑
- 2 紅斑上に多発する無菌性の非毛孔性小膿疱
- 3 末梢血の好中球増多
- 4 発熱

副所見

- 5 病理組織学的に角層下あるいは表皮内膿疱
- 6 除外疾患

TEN

膿疱性乾癬

敗血疹

汗疹

角層下膿疱症

1～4すべてを満たすものを AGEP とする。

参考所見

皮疹は間擦部や圧迫部に出現しやすい

膿疱は5 mm 以下のことが多い

おおくは粘膜疹は認めない

ウィルスや細菌感染が先行あるいは増悪因子となることがある

基礎疾患（乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、掌蹠膿疱症、骨髄性白血病など）が存在していることが多い

II. 平成 13 年度分担研究報告

Drug-induced hypersensitivity syndrome の診断基準案に関する
研究

分担研究者 橋本 公二 愛媛大学医学部皮膚科教授

研究要旨

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は、発熱、臓器障害を伴う重症型薬疹であるが、有用な診断基準がない。これは、DIHS の臓器障害が多岐に渡り、重症度を判断するのが困難であるためであるが、HHV-6 の再活性化を生じることを DIHS の診断基準に盛り込むことで、重症型の DIHS を網羅し診断することが可能と考えられた。

A. 研究目的

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は、多臓器障害を伴う薬疹で、重症型薬疹に分類される。最近、DIHS において HHV-6 の再活性化が生じ、これが多臓器障害に関与する可能性が示唆され報告が増加している。しかし、DIHS の診断基準として広く認められているものはなく、発熱を伴う薬疹で、臓器障害（主として肝障害）を伴った場合を DIHS と診断しているが、この中には軽症の症例も含まれてくる。重症薬疹として、DIHS を定義するための診断基準の作成を目的とした。

B. 研究方法

DIHS の原因薬剤は、抗けいれん薬、アロプリノール、サルファ剤、メキシレチンである頻度が高く、これらの薬剤を 2 週から 6 週内服後に発症することが特徴である。そこで、当院で経験した DIHS と、過去に DIHS として報告された症例、あるいは、上記の薬剤により発熱、臓器障害を伴った薬疹の報告例を集積し、臨床症状、検査所見について検討した。

また、DIHS における HHV-6 の再活性化と重症度との相関を検討し、DIHS の診断における HHV-6 の再活性化の検出の意義を検討した。

そのために、DIHS における HHV-6 の再活性化を測定する適切な時期を 2 種類の方法で検討した。HHV-6IgG 抗体価測定と、HHV-6DNA を real-time PCR で定量する方法を用い、臨床の場において HHV-6 の再活性化を効率良く検出する方法を検討した。

C. 研究結果

DIHS は、過去には重症肝障害を伴う紅皮症型薬疹、伝染性単核球症型薬疹などの病名で報告されていた。原因薬剤は、抗けいれん薬が最も多く、発症までの内服期間は 2 週間から 6 週間後に集中していた。

皮疹は、紅斑丘疹型、多型紅斑型であり、原因薬剤により皮疹の形態はやや異なる傾向を示した。皮疹は進展すると紅皮症となり、AGEP に類似する多発する膿疱、あるいは水疱、点状から斑状の紫斑、軽度の口腔内びらんを伴う症例もみられた。

発熱の程度はさまざまで、微

熱が数日間みられるのみの症例から、ステロイドの全身投与にも関わらず数週間高熱が続く症例まで様々であった。また、いったん解熱した後に、再燃する症例も認められた。

臓器障害は、肝障害、血液障害、リンパ節腫脹が主な所見であった。肝障害は、軽度から高度まで認め、経過が長期にわたる症例では、2 峰性、3 峰性の増悪がみられた。血液障害は、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球の出現が特徴であるが、少数の症例では白血球減少がみられた。リンパ節腫脹は、頸部のみの場合から全身性に表在リンパ節が腫脹まで種々の程度であった。その他の臓器障害には、腎障害（透析が必要な症例もあり）、脳炎、筋力低下などがみられた。これらの臓器障害は、さまざまな組み合わせで認められ、軽症から重症まで広いスペクトラムを示した。また、治癒までの全経過は約1週間から数カ月に渡り、通常の診療でみられる軽度の発熱や肝障害を伴う多くの薬疹が含まれていた。

次に、経時的に抗 HHV-6IgG 抗体価の測定が行えた DIHS の 40 例につき、HHV-6 の再活性化の頻度を検討したところ、再活性化のみられた症例は 22 例であった。再活性化がみられた 22 例は、再活性化のみられない 18 例に比べ明らかに重症であった。すなわち、HHV-6 の再活性化のみられた症例では、紅皮症に移行する症例が多く、顔面の浮腫、前腕の水疱形成など重症度の強い皮疹を呈した。発熱は遷延する傾向があり、血液像で単核球症、あるいは中等度以上の肝障害、腎不全など重症の経過をとった症例はほとんどこの群に含まれた。特に再燃、遷延を示した 19 例すべてで HHV-6 の再活性化が証明されたこと、HHV-6 の再活性化みられない症例はすべて全経過が 2

週間以内という軽症例であったことは注目に値すると思われた。

HHV-6 の再活性化を蛍光抗体法による抗 HHV-6IgG 抗体価の測定、血清中の HHV-6DNA の検出、全血中の HHV-6DNA の検出により検討した。その結果、DIHS において抗 HHV-6 抗体価の上昇は DIHS の発症後 2 週間後から 4 週間後にかけて生じた。また、血清中の HHV-6DNA の検出は、抗 HHV-6IgG 抗体価の上昇する直前の数日間に限られ、全血中では抗体価の上昇直前から 1 から数週間検出可能であった。臨床の場においては、抗 HHV-6IgG 抗体価で HHV-6 の再活性化を検出することが最も容易であると思われ、DIHS の発症後 14 日以内と 28 日以降の 2 回の抗体価の測定で検出可能である。HHV-6DNA の検出を行う場合は、全血での検出率が高いが、末梢血への潜伏感染を否定するためには、経時的に調べること、real-time PCR による定量を行うことが必要と思われた。

D. 考察

上記の結果から、DIHS を発熱、臓器障害を有する薬疹と定義すると、速やかに軽快する軽症例も多数含まれてくることが判明した。また、臓器障害が種々に渡ることより、重症度の判断が困難となることが考えられた。しかしこれに、HHV-6 の再活性化の存在を加味することにより、重症の DIHS を抽出することが可能であった。また、HHV-6 の再活性化の有無は、2 回の抗 HHV-6 抗体価の測定で可能と考えられた。

E. 結論

DIHS につき、表の診断基準案を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤山 幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome (薬疹) とウイルス感染症に関する最近の研究 日本臨床 59:2285-2292, 2001
- 2) 藤山幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome アレルギー・免疫 8:78-82, 2001
- 3) 藤山幹子、橋本公二：
Hypersensitivity syndrome-ウイルス感染症を併発する薬疹 愛媛医学 20:130-133, 2001
- 4) 松田幸枝、今井佳代子、下妻道郎、千川就可、山下陽一、藤山幹子、橋本公二：抗てんかん薬投与中に生じた hypersensitivity syndrome 皮膚科の臨床 43:83-86 2001
- 5) 藤山幹子、橋本公二：Drug-induced hypersensitivity syndrome と HHV-6 Allergy Update 14:1-3,2002
- 6) 藤山幹子、橋本公二：皮膚科領域における遺伝子解析の現状と展望 皮膚病診療 24:245-252, 2002

2. 学会発表

- 1) Hashimoto K, Tohyama M:
HHV-6 associated drug eruption (HADE) The 4th International Congress on Cutaneous ADRs (2001年9月、オランダ)
- 2) 橋本公二：重症型薬疹 hypersensitivity syndrome と HHV-6 再活性化 第8回ヘルペス感染症フォーラム (2001年8月 北海道)
- 3) 藤山幹子、橋本公二、安川正貴、吉田まり子、山田雅夫：
HHV-6 の再活性化を伴った hypersensitivity syndrome の2例 第16回ヘルペスウイルス研究会 (2001年5月31日、大阪)
- 4) 吉田まり子、藤山幹子、橋本公二、山田雅夫：
hypersensitivity syndrome と

HHV-6、HHV-7 に対する中和抗体価 第16回ヘルペスウイルス研究会 (2001年5月31日、大阪)

- 5) 藤山幹子、橋本公二、安川正貴：末梢血単核球あるいは血清中の HHV-6DNA の検出により HHV-6 の再活性化が証明された hypersensitivity syndrome の2例 第31回日本皮膚アレルギー学会 (2001年7月13日、浜松)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

TEN と Stevens-Johnson 症候群の診断基準に関する研究

分担研究者 飯島正文 昭和大学皮膚科 教授

研究要旨

TEN の臨床病型分類を試み、TEN と SJS の診断基準を作成した。現在でも高率に死の転帰をとり得る最重症型薬疹の TEN もその大半は SJS 進展型 TEN であり、発症早期の適切な診断・治療が死の危険性・重篤な後遺症回避のキーポイントであることが確認された。

A. 研究目的

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) は現在でも 4～6 人に 1 人が死の転帰をとり得る最重症型薬疹であり、近年その多発が大きな社会問題となっている。一方医学界では、類似の臨床症状を呈するが当初は小児疾患として報告された Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と TEN との異同については殆ど認識されていない。本研究では、SJS と TEN とが重症度は異なるが同一疾患スペクトルに属する疾患であることを実証し、SJS と TEN の診断基準案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

当施設で経験した SJS と TEN の典型例ならびに SJS と TEN の中間型 (移行型) と考えられた症例について解析した。また同時に、しばしば SJS との関連性ないしは異同が問題となる重症型多形紅斑 (EM major)、また TEN との臨床的類似性が指摘されている多発性重症型の固定薬疹についても解析の対象とした。

C. 研究結果

SJS / TEN ならびに関連病態の当科経験例を解析し、TEN の 3 つの臨床病型分類 (①びまん性紅斑型 TEN= TEN without spots, ②SJS 進展型 TEN= TEN with spots, ③多発性固定薬疹進展型 TEN) を提唱した。また本邦報告例と欧州の共同研究者 (Dr. Roujeau) の集計を統計学的に解析し、TEN の大半 (93-96%) は SJS 進展型 TEN であり、その中間には overlap SJS / TEN が存在することが確認された。これらの観察結果に基づき、SJS ならびに TEN に関する診断基準 (案) を作成した。

D. 考察

TEN の殆ど全ては TEN with spots であり、当初は SJS で始まって表皮剥離壊死が進行して重篤化して TEN としての病像が完成する。従って発症早期の適切な診断・治療が TEN における死の危険性・重篤な後遺症回避のキーポイントであるということが再確認された。

なお SJS の主要診断項目 (①粘膜病変, ②皮疹, ③発熱) だけでは SJS の発症当初, 重症型多形紅斑 (EM major) との鑑別が困難な症例のあることが指摘され, SJS / TEN の病理組織学的特徴である顕著な表皮壊死をどのように評価するかが今後の課題とされた。また SJS / TEN に特異的な皮疹 (targets or iris lesions) の具体的な評価方法, ならびに SJS / TEN に対する治療ガイドラインの作成についても今後の課題とされた。

E. 結論

現在でもしばしば致死的な最重症型薬疹の TEN もその殆どは TEN with spots であり, 比較的重症感の乏しい SJS 様の発症初期に, 適切な早期診断に基づいた集学的治療を行うことができれば, 死の危険性あるいは重篤な後遺症を回避できる可能性が大きい。皮膚科医のみならず, 医学界全体に本研究班の研究結果を周知徹底させることが最も重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 飯島正文: TEN のステロイド治療は罪悪か?, 日皮会誌, 111 (12): 1812-1814, 2001
- 2) 飯島正文: TEN の治療と病態, —SJS 進展型 TEN (TEN with spots) の臨床的重要性—, アレルギー科, 11 (1): 89-94, 2001

3) 飯島正文: 薬疹—TEN の診断と治療—, Clinical Derma, Vol, 3, No. 3:3-6, 2001

4) 黒川達夫, 飯島正文, 南光弘子, 原田昭太郎: (座談会) Stevens-Johnson Syndrome, 臨床医薬, 17 (9): 1261-1273, 2001

2. 学会発表

1) 飯島正文: TEN のステロイド治療は罪悪か?, 第100回日本皮膚科学会総会・学術大会, 平成13年4月7日, 東京

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug-induced hypersensitivity syndrome の病態の解析と治療法の研究—経時的ヒトヘルペスウイルス DNA の検出ならびに高用量γ-グロブリン療法について

分担研究者 池澤善郎 横浜市立大学医学部皮膚科教授

研究要旨

DIHS 症例ではヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化が 21 病日以降に認められた。一方、TEN および SJS の症例では HHV-6 の再活性化は認められなかった。これは HHV-6 の再活性化が単にステロイド剤投与による免疫抑制の結果生じたものではなく、DIHS に特異的な現象であることを示しているものと考えられ、DIHS の発症および重篤化におけるウイルスの関与の重要性が示唆された。TEN および SJS では症状の極期に IL-6 と IL-8 の上昇を認めた。それら重症薬疹の治療にはステロイドパルス療法および高用量γ-グロブリンの併用が有効であった。

研究協力者

相原道子（横浜市立大学医学部講師）、三谷直子（横浜市立大学医学部助手）

A. 研究目的

粘膜炎と表皮剥離を伴う重症薬疹である Stevens-Johnson syndrome (SJS) と toxic epidermal necrolysis (TEN) は死亡率が高いことと視力障害などの後遺症を残すことが社会的にも問題となっている。また、高熱や肝障害を伴い症状の遷延化や再燃をみる drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は異型リンパ球が末梢血中に増加するなどその発症や増悪にヒトヘルペスウイルス感染の関与が考えられている。本研究ではそれらの病態の解析とより効果的な治療法の確立およびそれらへのウイルス感染の関与を解明するこ

とを目的とする。

B. 研究方法

横浜市立大学医学部附属病院および附属市民総合医療センターを受診した TEN、SJS、DIHS 患者について入院時以降 1 週間おきに採血し、血清および末梢単核細胞中のヒトヘルペスウイルス、特に HHV-6, 7, CMV, HS の DNA について定性的スクリーニングを PCR 法により行ない、陽性例では定量的測定を real-timePCR 法により行なった。同時にこれらのウイルスに対する血清抗体価を経時的に測定し、その変動を長期間に渡り観察した。また、血清中のサイトカイン量を ELISA にて IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α について症状の極期と回復期に測定し、比較した。治療は、ステロイド大量投与ないしステロイドパルス療法で十分な効果が認められなかった症例に対し、