

は徐々に減少し、6代目では1%以下であった。細胞種による誤差を否定するために、数種類のヒト角化細胞にて同様の検討を加えたが、ほぼ同じ結果が得られた。SP細胞の比率の減少に伴い、形態的には大きく分化した角化細胞の出現頻度が増加し、逆に小さい細胞の比率が減少した。

D. 考察

表皮角化細胞の幹細胞の分離法として表面マーカーを用いた分離法が従来おこなわれていたが、この方法では少なからず細胞に対するダメージが危惧されている。また、決定的な表面マーカーは見いだされておらず、抗体による染色に時間がかかることもあり、最適の分離法とはいえない。Side population細胞 (SP) は骨髄において当初検討された細胞であり、骨髄 SP細胞は幹細胞である可能性が高いと報告されている。このヒト表皮角化細胞の SP細胞が、継代により維持されるかは今後の再生医療においては非常に重要な要素となる。すなわち、SP細胞を維持・増殖することができれば、培養皮膚移植、遺伝子治療が大きく発展することが期待される。今回の検討において、現在の培養法では SP細胞の維持が困難であることが明らかとなった。今後、SP細胞に最適な培養液、培養法の改善が必要であると思われる。

E. 結論

ヒト表皮角化細胞における SP細胞は継代

により減少することが明らかとなった。SP細胞を効果的に維持する培養法の開発が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (平成16年度)

論文発表

英語論文

Suzuki S, Yamashita T, Tanaka K, Hattori H, Sawamoto K, Okano H and Suzuki N.: Activation of cytokine signaling through Leukemia Inhibitory Factor Receptor (LIFR)/gp130 attenuates ischemic brain injury in rats. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism* In Press (2004)

Clarke, R.B., Spence, K., Anderson, E., Howell, A., Okano, H. and Potten, C.S.: A putative human breast stem cell population is enriched for steroid receptor-positive cells. *Dev. Biol.* In Press (2004)

Watanabe K, Nakamura M, Iwanami A, Fujita Y, Kanemura Y, Toyama Y and Okano H: Comparison between fetal spinal cord and forebrain-derived neural stem/progenitor cells as a source of transplantation for spinal cord injury. *Dev. Neurosci.* In Press (2004)

Hori K., Fostier M., Ito M., Fuwa T.J., Okano H., Baron M. and Matsuno K.: *Drosophila*

- Deltex mediates Suppressor of Hairless-independent and late-endosomal activation of Notch signaling. *Development* 131:5527-5537 (2004)
- Kawaguchi A., Ogawa M., Saito K., Matsuzaki F., Okano H. and Miyata T.: Differential expression of Pax6 and Ngn2 between pair-generated cortical neurons. *J. Neurosci. Res.* 78:784-795 (2004)
- Okada Y, Shimazaki T, Sobue G, Okano H: Retinoic acid-concentration-dependent acquisition of neural cell identity during in vitro differentiation of mouse embryonic stem cells. *Dev. Biol.* 275:124-142 (2004)
- Kawada H, Fujita J, Kinjo k, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K: Non-hematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood* 104: 3581-3587 (2004)
- Unezaki, S., Nishikawa, M., Okuda-Ashitaka, E., Masu, Y., Mukai, M., Kobayashi, S., Sawamoto, K., Okano, H. and Ito, S.: Characterization of isoforms of MOVO zinc finger protein, a mouse homologue of *Drosophila* Ovo, as transcription factor. *Gene* 336: 47-58 (2004)
- Uchida, K., Mukai, M., Okano, H., Hayashi, T., Kawase, T.: Possible origin of the astroblastoma: A novel concept based on experimental findings from clinical material and a review of the literature. *Neurosurgery* 55: 977-987 (2004)
- Ishibashi, S., Sakaguchi, M., Kuroiwa, T., Shimazaki, T., Okano, H. and Mizusawa, H.: Human neuronal stem cells improve sensorimotor and cognitive impairment in Mongolian gerbils after ischemia. *J. Neurosci. Res.* 78: 215-223 (2004)
- Sakuragawa N, Kakinuma K, Hatada S, Kikuchi A, Okano H, Uchida S, Kamo I, Yokoyama Y: Human Amnion Mesenchyme Cells Express Phenotype of Neuronal Progenitor Cells. *J. Neurosci Res.* 78: 208-214 (2004)
- Yoshizaki T, Inaji M, Kouike H, Shimazaki T, Sawamoto K, Ando K, Date I, Kobayashi K, Suhara T, Uchiyama Y, and Okano H: Isolation and transplantation of dopaminergic neurons generated from mouse embryonic stem cells. *Neurosci. Lett.* 363: 33-37 (2004)
- Tokunaga A, Kohyama J, Yoshida T, Nakao K, Sawamoto K, Okano H: Mapping spatio-temporal activation of Notch signaling during neurogenesis and gliogenesis in the

- developing mouse brain. *J. Neurochem.* 90: 142-154 (2004)
- Sakaguchi H, Yaoi T, Suzuki T, Okano H, Hisa Y, Fushiki N.: Spatiotemporal patterns of Musashi1 expression during inner ear development. *Neuroreport* 15: 997-1001 (2004)
- Ozawa Y, Nakao K, Shimazaki T, Takeda J, Akira S, Ishihara K, Hirano T, Oguchi Y, Okano H.: Downregulation of STAT3 activation is required for presumptive rod photoreceptor cells to differentiate in the postnatal retina. *Mol. Cell. Neurosci.* 26: 258-270 (2004)
- Mikami, Y., Okano, H., Sakaguchi, M., Nakamura, M., Shimazaki, T., Okano, H.J., Kawakami, Y., Toyama, Y. and Toda, M.: Implantation of dendritic cells leading to de novo neurogenesis and functional recovery. *J. Neurosci Res.* 76: 453-465 (2004)
- Ohba H, Chiyoda T, Endo E, Yano M, Hayakawa Y, Sakaguchi M, Darnell RB, Okano HJ, Okano H.: Sox21 is a repressor of neuronal differentiation and is antagonized by YB-1. *Neurosci. Lett.* 358: 157-160 (2004)
- Ieda M, Fukuda K, Hisaka Y, Kimura K, Kawaguchi H, Fujita J, Shimoda K, Takeshita E, Okano H, Kurihara Y, Kurihara H, Ishida J, Fukamizu A, Federoff HJ, Ogawa S.: Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J. Clin. Invest.* 113: 876-884 (2004)
- Murata J, Murayama A, Horii A, Doi K, Harada T, Okano H, Kubo T.: Expression of Musashi1, a neural RNA-binding protein, in the cochlea of young adult mice. *Neuroscience Letter* 354: 201-204 (2004)
- Matsuzaki, Y., Kinjo, K., Mulligan, RC. and Okano, H. : Unexpectedly efficient homing capacity of purified murine hematopoietic stem cells. *Immunity* 20: 87-93 (2004)
- Yamashima, T., Tonchev, B.A., Seki, T. Sawamoto, K. and Okano, H.: Vascular adventitia generates neuronal progenitors in monkey hippocampus after ischemia. *Hippocampus* 14:861-875 (2004)
- Okada S, Nakamura M, Mikami Y, Shimazaki T, Mihara M, Ohsugi Y, Iwamoto Y, Yoshizaki K, Kishimoto T, Toyama Y, Okano H.: Blockade of interleukin-6 receptor suppresses reactive astrogliosis and ameliorates functional recovery in experimental spinal cord injury. *J. Neurosci Res.* 76: 265-276 (2004)
- H. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) における EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 と
多臓器障害との関連に関する研究

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) において Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6), HHV-7 などの血液中のヘルペスウイルス DNA を経時的に測定し、それらが多臓器障害と関連しているかどうかを検討した。DIHS では当初認められなかった HHV-6, EBV, HHV-7 そして CMVDNA が sequential に検出され、再活性化していることが明らかになった。また、一部のウイルス DNA の出現時に中枢神経症状、甲状腺機能異常などの臓器障害が認められた。DIHS においては様々なヘルペスウイルス再活性化と臓器障害が密接に関係していることを考慮し、適切な治療を選択することが重要である。

A. 研究目的

難治性皮膚疾患の一つである薬剤性過敏症症候群 (DIHS) において human herpesvirus 6 (HHV-6) がその発症・重症化に関与することを明らかにしてきた。近年、HHV-6 以外の他のヘルペスウイルス再活性化の有無が指摘されてきているが、多くはその抗体値の上昇で指摘されている。一方、この症候群の遷延する経過中に多彩な臓器障害が出現することが数多く報告され、一部死に至る重篤な例もみられている。本年度は、この多臓器障害が種々のヘルペスウイルスの再活性化と関連しているか否かを研究する目的で、DIHS 患者の血液を経時的に採取し、ヘルペスウイルス DNA を定量的に検出し検

討した。

B. 研究方法

DIHS の診断基準を完全に満たす症例の発症初期から約 1 週間毎に血液を採取し、白血球中の Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), HHV-6, HHV-7 などの DNA を real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で検出し、臨床的症状と併せて検討した。さらに、経過中に脳症状を認めた症例においては、髄液中の herpes simplex virus (HSV), HHV-6 の検出も行った。また、CMVDNA 検出時には pp65 抗原 (HRP C7) を用いて、ウイルス抗原血症も検討した。

C. 研究結果

発症 2 週目に最初に出現したウイルスは HHV-6DNA で、この出現時に肝障害、発疹、中枢神経症状が認められた。次に EBVDNA が検出され、この後に甲状腺機能異常が認められた。さらに、神経症状が再び出現し、この時には HHV-7DNA が一時的に検出された。最後に CMV 抗原血症を伴って CMVDNA が白血球中に検出された。しかし、この時期には明らかな臨床症状や検査所見の異常は認められなかった。また、神経症状出現時の髄液中から HSDNA, HHV-6DNA はともに検出されなかった。

D. 考察

今までは DIHS において、HHV-6 以外のヘルペスウイルス再活性化の検討は主として抗体価の測定において行われていたが、この抗体値によるウイルス再活性化の評価は間接的であることが指摘されていた。本研究の血液中の種々のヘルペスウイルス DNA の検出は、実際の再活性化を決定する上で非常に重要な検討事項と考えられる。DIHS では HHV-6 のみならず、EBV, HHV-7, CMV などのウイルスが sequential に再活性化し、これらの一部が中枢神経症状や甲状腺機能異常などの多臓器障害と関連して出現していることが明らかとなった。このようなウイルスの sequential な再活性化は、骨髄移植後の免疫不全状態からその回復につれてみられるヘルペスウイルスの再活性化の順

番と同様であり、さらに、臓器障害は Graft-versus-host disease で認められる臨床症状と類似性があると考えられた。今年度の研究において、DIHS において遷延する経過にみられる多臓器障害は様々なヘルペスウイルスの再活性化が関与していることが判明した。今後このような結果をふまえて DIHS の遷延化した病態においては適切な治療法を選択していく必要があること示唆された。

E. 結論

DIHS においては様々なヘルペスウイルスが再活性化していることが判明し、これが多臓器障害に関与していると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (平成 16 年度)

1. 論文発表

Shiohara T, Mizukawa Y: The immunological basis of lichenoid tissue reaction. Autoimmunity Review in press

Shiohara T, Kano Y: Editorial. Are viral infections responsible for the development of drug-induced hypersensitivity syndrome as well as graft-versus-host diseases? Dermatology in press

Kano Y, Shiohara T. Sequential reactivation of herpesvirus in drug-induced hypersensitivity

syndrome. *Acta Derm Venereol* 84:384-485, 2004

Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T: Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 29:658-663, 2004

Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T: In vivo evidence for close association of CLA expression and E-selectin binding by T cells in the inflamed skin. *J Dermatol Sci* 36:63-65, 2004

Shiohara T, Hayakawa J, Mizukawa Y: Animal models for atopic dermatitis: are they relevant to human disease? *J Dermatol Sci* 36:1-9, 2004

Teraki Y, Shiohara T: Successful desensitization on fixed drug eruption: the presence of CD25⁺CD4⁺ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 209:29-32, 2004

Mizukawa Y, Shiohara T: Which term should be used to describe drug eruptions confined to sites of previous herpes zoster lesions, 'isotopic response' or 'recall phenomenon'? *Clin Exp Dermatol* 29:323-324, 2004

Kano Y, Inaoka M, Shiohara T: Association

between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 140:183-188, 2004

Teraki Y, Shiohara T: Spontaneous tolerance to terbinafine-induced lichenoid drug eruption. *Dermatology* 208:81-82, 2004

2. 学会発表

Inaoka M, Shiohara T. Innate immunity and drug hypersensitivity. Drug hypersensitivity meeting, May 6th, 2004, Bern, Switzerland

Shiohara T. Skin resident T-cells as effectors in protective immunity or immunopathology. Drug hypersensitivity meeting, May 6th, 2004. Bern, Switzerland

Shiohara T. From viral infection to the development of drug allergy. Drug hypersensitivity meeting, May 8th, 2004, Bern, Switzerland

Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. Drug hypersensitivity meeting, May 8th, 2004, Bern, Switzerland

Sakuma K, Mitsuyama Y, Kano Y, Shiohara T. Stevens-Johnson syndrome following herpes zoster. Drug hypersensitivity meeting, May 8th,

2004, Bern, Switzerland

Hirahara K, Kano Y, Shiohara T.
Immunological alterations that develop on
encounter with drugs are the determining factor
between Stevens-Johnson syndrome and
drug-induced hypersensitivity syndrome. 6th
International congress on cutaneous adverse
drug reactions, September 8th, 2004, Vienna,
Austria

H. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

Drug-induced Hypersensitivity Syndrome（DIHS）における他臓器障害

—重篤な症例を中心に—

分担研究者 飯島正文 昭和大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 重症型薬疹には Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), 紅皮症型などが含まれるが, こうした薬疹が疑われる患者を診察した場合には, 肝臓, 造血器, 呼吸器, 消化器, 腎臓や眼等, 他臓器障害の有無と程度について十分に検討する必要がある. 今回, 我々は重篤な他臓器障害を伴った DIHS の報告例を DIHS の診断基準(厚生科学特別研究事業 診断基準と治療指針の研究 橋本研究班 2002 作成)をもとに文献的考察を行った. その結果 DIHS で頻発する肝機能障害, 造血器障害とともに腎機能障害, 糖尿病, 心筋炎, 肺炎, 胆嚢炎, 甲状腺炎, 脳炎を併発した例なども認められた. また死因としては敗血症などの他, 心不全, 腎不全, 多臓器不全などが認められた.

研究協力者: 北見 周

A. 研究目的

重症型薬疹には Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), 紅皮症型などが含まれるが, こうした薬疹が疑われる患者を診察した場合には, 肝臓, 造血器, 呼吸器, 消化器, 腎臓や眼などの, 他臓器障害の有無と程度について十分に検討する必要がある.

B. 研究方法

1984 年 6 月から 2004 年 7 月までに,

anticonvulsant hypersensitivity syndrome, allopurinol hypersensitivity syndrome, DDS 症候群などの名称で重症薬疹として報告された症例に DIHS を加えた重篤な 38 症例について, DIHS の診断基準(厚生科学特別研究事業 診断基準と治療指針の研究 橋本研究班 2002 作成)をもとに, 臓器別にそれぞれの転帰や, ウイルス抗体価等を含めて文献的考察を行った.

C. 研究結果

1. 患者背景

年齢は 2 から 93 歳で平均 46.4 歳, 男女比

は22:15, てんかんの既往が多く次いで開頭術後, 神経痛であった。薬剤はカルバマゼピンが15症例と最も多く, 次いでフェニトイン, アロプリノールの順であった。

2. 臓器別検討

<脳・神経> 中枢神経障害や辺縁系脳炎, 脳髄膜炎など5例報告があり, 転帰は回復が3例, 痴呆の後遺症が1例, 死亡が1例であった。全例HHV-6 IgG抗体価の上昇を認め, 最高で5120倍で, 2例は髄液中のHHV-6 DNAがPCR法で陽性であった。死亡の転帰をとった症例では皮疹の出現から5週間目に多臓器不全で永眠された。

<心臓・肺> 劇症型心筋炎や間質性肺炎, 細気管支炎など5例の報告で, 死亡例は心筋炎で2例, 間質性肺炎で1例であった。HHV-6 IgG抗体価の上昇を認め, サイトメガロウイルス抗体価の上昇例もみられた。

<肝臓・胆嚢> 重症肝炎や肝不全, 胆汁うっ滞型肝障害また胆嚢壁肥厚性急性胆嚢炎など5例の報告があり, AST/ALTが1887/1664

(IU/l)と異常高価を示す例や播種性血管内凝固症候群に至る症例がみられた。死亡例は1例であった。HHV-6 IgG抗体価が10240倍の例など抗体値が4桁以上の上昇を認めた。

<膵臓> 4例ともすべて劇症1型糖尿病で, 血糖値が700mg/dlの糖尿病性ケトアシドーシスやアミラーゼが629(IU/l)と上昇した例などが見られた。HHV-6 IgG抗体価は上昇し, 最高値は2560倍であった。

<腎臓> 腎機能障害, 間質性腎炎や腎不全などの8例で, 死亡例は1例認められ, 皮疹出現36日後に多臓器不全で永眠された。HHV-6 IgG抗体価は上昇し, 最高値は10240倍, 剖検例では肝腎胃脾でHHV-6 DNAがPCR法で陽性であった。

<その他> 皮疹の再燃を3回も繰り返した遷延例や, 帯状疱疹を合併した例, 低γグロブリン血症や類白血病反応を呈した例, 急性甲状腺炎などが認められた。

D. 考察

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)はある特定の薬剤を長期摂取後に発症し, 薬剤アレルギーとヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6; HHV-6)の再活性化によりつくられる病態である。この病態は, 以前から anticonvulsant hypersensitivity syndrome, allopurinol hypersensitivity syndrome, DDS症候群などの名称で重症薬疹として認識されていたものに相当する。

HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスで, バリエントAとBの2種類に分けられ, DIHSの再活性化時に検出されるのはすべてBである。日本人の成人ではほぼ100%が既感染者で, 初感染後は, 唾液腺, 単球などに潜伏し, 骨髄移植後に再活性化することが知られている。

既報告例ではあるが, 多方面からの報告がなされ, 皮膚のみならず各臓器においてウイルスの再活性化が病態に関連しているこ

とが示唆された。また HHV-6 IgG 抗体価が高値の症例はより重篤であることが判明した。

E. 結論

DIHS で頻発する肝機能障害, 造血器障害とともに腎機能障害, 糖尿病, 心筋炎, 肺炎, 胆嚢炎, 甲状腺炎, 脳炎を併発した例なども認められた。DIHS による死亡例は 7 例であった (脳炎 1 例, 心筋炎 2 例, 肺炎 1 例, 胆嚢炎 1 例, 腎不全 1 例, 不明 1 例)。38 例中 18 例が HHV-6 IgG 抗体価が 4 桁以上であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 16 年度)

論文発表

飯島正文 : Stevens-Johnson 症候群 : 最新皮膚科学大系 (玉置邦彦総編集) 5 巻 薬疹・中毒疹. P36-46, 東京 : 中山書店 2004

飯島正文 : 中毒性表皮壊死症 (TEN) : 最新皮膚科学大系 (玉置邦彦総編集) 5 巻 薬疹・中毒疹. P47-55, 東京 : 中山書店 2004

中田土起丈, 飯島正文 : 薬物アレルギー — 重症型薬疹を中心に —. *Medicina* 41 : 446-447. 2004

飯島正文 : 紅皮症 : 疾患・症状別 今日の

治療と看護 (水島 裕・黒川 清 総編集). P1122, 東京 : 南江堂 2004

飯島正文 : 医薬品副作用被害救済制度の有効な活用法. *MB Derma* 86 : 77-82. 2004

飯島正文 : Stevens-Johnson syndrome (SJS) : 最新皮膚科学大系 特別巻 2 皮膚科症候群 (玉置邦彦総編集). P334-335, 東京 : 中山書店 2004

飯島正文 : toxic epidermal necrolysis (TEN) : 最新皮膚科学大系 特別巻 2 皮膚科症候群 (玉置邦彦総編集). P 248-349, 東京 : 中山書店 2004

学会発表

飯島正文 : 教育講演 重症化する薬疹の見分け方—TEN with spots の早期診断と皮膚科医の役割. 第 103 回日本皮膚科学会総会 (京都, 2004. 4)

Nakada, T. and M. Iijima : hypersensitivity to radio-contrast-media in Japan. 1st Drug Hypersensitivity Meeting (Bern, 2004. 5)

北見 周, 飯島正文 : シンポジウム 薬疹の最新の話 2004 DIHS における他臓器障害—重篤な症例を中心に—. 第 34 回日本皮膚アレルギー 学会総会 (富山, 2004. 7)

飯島正文：シンポジウム 薬疹をめぐる新しい話題 SJS/TEN をめぐる最新の話題. 第55回日本皮膚科学会中部支部学術大会（金沢，2004.9）

飯島正文：教育講演 スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)/中毒性表皮壊死症(TEN)の診断と治療. 第4回日本アフェレス学会学術大会（浦安，2004.11）

H. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Stevens-Johnson 症候群の小児例と成人例の比較検討
-主として原因および中毒性表皮壊死症への移行について-

分担研究者 池澤善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の本邦報告例を小児例と成人例に分けて集計し検討した。1981 年から 2004 年 2 月までに報告された症例のうち小児 123 例 (11 ヶ月～15 歳、男女比 1 : 0.6)、成人 208 例 (16 歳～79 歳、男女比 1 : 1.5) を調査対象とした。SJS の原因と考えられたものは、小児では薬剤が 48.8%、感染症が 39.8%、成人では薬剤が 76.9%、感染症 12.5%であり、小児で感染症の比率が高かった。小児、成人ともに原因薬剤は抗けいれん薬が、感染症はマイコプラズマ感染が最も多く、小児ではマイコプラズマ感染が SJS 全体の原因の 27.6%を占めた。死亡率は小児 0.8%、成人 8.2%であり、マイコプラズマ感染による SJS で中毒性表皮壊死症 (TEN) に移行した症例はみられなかった。治療はステロイド剤の全身投与が 83.9%に行われ、有効であった。以上より、小児の SJS は成人 SJS よりマイコプラズマ感染症が原因となることが多く、死亡率は低いことが明らかとなった。

研究協力者

相原道子 (横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学、助教授)

三谷直子 (横浜市立大学医学部附属市民総
合医療センター)

中村和子 (横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学)

斑に結膜炎や口唇口内炎などの粘膜疹を伴い、さらに肝臓、気道粘膜、消化管などの多臓器障害を合併し、ときに死に至ることもある重篤な疾患である。治癒後も視力障害や呼吸障害などの後遺症を認めることがあり、患者に長期的な苦痛を強いることから社会的にも問題となる疾患である。SJS の発症は幼児から高齢者に及ぶが、これまでに小児例と成人例の発症原因や病態についての比較検討はほとんどなされていない。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は、多形紅

そこで、本邦報告例について小児例と成人例を別個に集計し、その違いを明らかにすべく比較検討を試みた。

B. 研究方法

対象症例は、1981年から2004年2月までの22年間におけるSJSの本邦報告例で、これを医学中央雑誌および福田の薬疹情報²⁾より収集し、原著、症例報告、学会抄録を二次資料として用いた。SJSとして報告された症例のうち、四肢、体幹の多形紅斑と粘膜疹（眼結膜、口腔口唇粘膜、外陰部・肛門など）を認めたものを採用し、学会抄録で皮疹や粘膜についての記載がなく単に「SJSと診断」とのみ記載された症例は除外した。また、SJSで発症し表皮剥離が拡大してTENに移行したと報告されているものについては最終的診断はTENであると考え、今回のSJSの集計からは除外した。ただし、表皮剥離面積が30%未満であり報告者がTENとSJSのオーバーラップと診断している症例は採用した。検討項目は、年齢、性、基礎疾患、感染症の有無、薬剤摂取歴および投与薬剤と皮疹出現までの薬剤投与期間、皮膚テストおよび薬剤によるリンパ球刺激試験（DLST）結果、ステロイド治療の有無、経過および死因とした。

統計的解析は、SJS小児例と成人例のあいだで有意差検定を χ^2 検定で行った。

C. 研究結果

1) 年齢と性

調べえたSJSの報告のうち小児例は123例で年齢は11か月～15歳であり、男児77例、女児46例（男女比1:0.60）で男に多かった。成人例は208例で、男性81例、女性121例、不明6例（男女比1:1.49）で女性に多かった。年齢は16歳から79歳であり、16歳から35歳が最も多くを占めた。

2) 基礎疾患

小児例の基礎疾患は、記載のあったもの93例中、感染症または感冒症状など感染症が疑われたもの68例（73.1%）、てんかん/けいれん17例、精神疾患と重症筋無力症がそれぞれ2例、川崎病と潰瘍性大腸炎がそれぞれ1例であった。これに対し成人例では基礎疾患の記載のあったものは176例で、そのうち感染症または感冒症状は78例（44.3%）と多くを占めたが、その他の基礎疾患は多岐に渡り、小児では報告の少なかった自己免疫疾患が18例を占めた。てんかん/けいれんは4例と小児例より少なかった。

3) 原因

小児では薬剤が原因として疑われた例は60例で全体の48.8%を占め、そのうち抗けいれん薬19例（薬剤の31.7%）、抗菌薬17例（同28.3%）、消炎鎮痛薬および感冒薬9例（同15%）の順で多かった（図1a, 図2a）。感染症が原因として疑われたものは50例で全体の40.6%であり、そのうちマイコプラズマ感染が34例（感染症の68.0%）と最も多く、これは小児例のSJSの原因の27.6%であった。そのほか麻疹、単純ヘル

ペス、アデノウイルスなどの報告がみられた。

成人では薬剤が160例で全体の76.9%を占め、そのうち消炎鎮痛薬および感冒薬26例(16.3%)、抗けいれん薬25例(15.6%)、抗菌薬22例(13.8%)が多くを占めたがその割合はいずれも小児より低く、基礎疾患の多様性を反映してその他の薬剤の占める割合が高かった(図1b, 図2b)。成人で感染症が原因として疑われたものは26例(12.5%)であり、そのうちマイコプラズマ感染は11例(感染症の42.3%)、単純ヘルペスが7例(感染症の26.9%)とこの二つが多くを占めたが、マイコプラズマは全体の5.3%と小児例より著しく少なかった。

4) 薬剤投与開始から発症までの期間

記載のあったものは小児54例、成人130例であり、そのうち3日間以内に発症したものは前者で20例(37.0%)、後者で35例(26.9%)、1週間以内に発症したものは前者で31例(57.4%)、後者で62例(47.7%)と小児でやや皮疹の出現が早い傾向にあったが有意差はなかった(図3)。

5) 粘膜疹の出現時期

皮疹と粘膜疹の出現時期は記載のあった小児65例、成人89例のうちいずれもほぼ同時に認められた例が最も多かった。小児例では最も早く粘膜疹がみられたものは皮疹出現の7日前、最も遅く粘膜疹がみられたものは皮疹出現の17日後、成人例ではそれぞれ6日前と11日後であった。粘膜疹が

皮疹に先行した例は小児9例(13.8%)、成人10例(12.3%)であり、差はみられなかった(図4)。

6) 原因薬による皮膚テストおよびDLST

皮膚テスト(パッチテストまたは皮内反応)の陽性率は小児で30.0%(30例中9例)、成人で39.7%(78例中31例)、DLSTの陽性率は小児で35.5%(31例中11例)、成人で45.5%(77例中35例)であり、いずれも成人でやや高かったが、有意差はみられなかった。

7) 治療および経過

治療におけるステロイド全身投与は、小児例で治療の記載のあったもの93例中78例(83.9%)、成人例では164例中152例(92.7%)で施行され有効であったが、皮疹や粘膜疹の比較的軽症例では対症療法のみで回復した症例もみられた。なお、3例は血漿交換療法が併用されていた。

皮膚のびらんを形成していた症例では、その再上皮化までの期間が報告から明らかなものは小児50例、成人94例であった。発症後2週間以内に再上皮化のみられたものは小児で11例(22%)、成人で18例(19%)であり、1ヶ月以上かかったものは小児で10例(20%)、成人で25例(26%)と、いずれも有意な差はみられなかった。しかし、発症後1週間以内に再上皮化したものは小児で6例(12.0%)、成人で4例(4.2%)であり、有意差はないものの小児例で皮膚病変の回復の早いものが多い傾向がみられた。

死亡例の報告は小児 1 例 (0.8%)、成人 17 例 (8.2%) であった。

8) 中毒性表皮壊死症 (TEN) への移行例

1981 年から 2004 年 2 月までの小児の本邦 TEN 報告例のうち SJS から TEN への移行例と記載されている 43 例を検討した。基礎疾患は感冒、発熱、麻疹、けいれん、てんかんが大部分を占め、そのほか麻疹、インフルエンザ、川崎病、部分生体肝移植後がみられた。TEN の原因はこれらに投与された抗菌剤、消炎鎮痛薬や感冒薬、抗けいれん薬などの薬剤または基礎疾患となったウイルス感染症が推測されていた。死亡例はそのうち 6 例であり死亡率は 14.0% と SJS より高かったが、成人を含めた本邦 TEN 報告例 287 例の死亡率 24.8% より低かった。また、マイコプラズマ感染が原因とされた TEN 症例は 1981 年から 2004 年 2 月までの期間に本邦では調べたかぎり成人および小児を含めて 1 例の報告もみられなかった。

D. 考察

SJS の原因と推測されたものは、薬剤が小児で 48.8%、成人で 76.9%、感染症が小児で 40.6%、成人で 12.5% であり、小児では成人より感染症の占める割合が高かった。SJS の原因となった感染症ではマイコプラズマ (*M. pneumoniae*) 感染が最も多く、小児の原因全体の約 4 分の 1 がマイコプラズマ感染であり、成人例を合わせた集計でもマイコプラズマによる SJS の 88.9% が 35 歳以下であったことから、マイコプラズマ

感染は若年者の SJS の重要な原因と考えられた。しかしながら、なぜ SJS の発症が他の微生物感染でなくマイコプラズマ感染患者に多いのかは明らかでない。マイコプラズマ感染による SJS の発症機序としては、マイコプラズマ抗原に対する免疫反応が考えられる。多形滲出性紅斑の水疱からマイコプラズマの分離に成功したとする報告や、SJS の小児例でマイコプラズマ抗原によるリンパ球刺激試験を施行し著しいリンパ球の増殖を認めたとする報告はこれを支持するものである。さらに、マイコプラズマ抗原とヒト組織蛋白との交差抗原性による自己免疫的機序が組織障害の発症に関与していることが想定される。これまでもマイコプラズマ抗原がヒトの組織と交差抗原を有し、自己抗体の産生により脱髄型ニューロパチーなどの自己免疫疾患を生じることや、マイコプラズマの接着蛋白質である P1 蛋白 (分子量 170Da) がヒトの蛋白質と類似した抗原エピトープを有することなどが報告されており、これらの疾患発症にマイコプラズマ感染により引き起こされた自己免疫的病態の関与が示唆されている。

単純ヘルペスに伴う多形滲出性紅斑は、ときに SJS と鑑別がむずかしいことがある。小児では単純ヘルペス感染に伴って出現した紅斑と粘膜疹から SJS とされた報告は 2 例みられたが、いずれも小児科からの報告であり target lesion の有無や粘膜疹の詳細な記述がなく、記載からは SJS と確定できなかった。成人例では単純ヘルペスによ

る SJS とされた報告は 7 例あり、そのうち 5 例は SJS と確定できる詳細な記載がなかった。その他の 2 例のうち 1 例は詳細な臨床経過の記載、薬剤の投与歴がないこと、重篤な皮膚、粘膜の臨床写真から SJS と診断可能であり、もう 1 例は重篤な肝障害や多彩な粘膜疹から SJS と診断可能であったが、単純ヘルペス初感染後にセフェム系抗菌薬とアシクロビルが投与されており、薬剤性の SJS の可能性も考えられた。

原因薬剤では、抗けいれん薬、抗菌薬、消炎鎮痛薬・感冒薬が多く、特に小児では基礎疾患が感染症とてんかん・けいれんが大部分であり、上記の薬剤が SJS の原因薬剤の大部分を占めた。今回の調査で抗けいれん薬が SJS の原因薬剤のうち小児で 31.7%、成人で 15.6% を占めていたことは、抗けいれん薬による薬物アレルギーが表皮や粘膜の障害を生じやすいことを示唆するものと考えられた。

治療は感染症が原因と考えられた症例にもステロイド剤が有効であり、むしろステロイド剤の投与開始が遅れた症例や投与後早期に中止した症例の方が重篤となった傾向がみられた。このことから、薬剤アレルギーだけでなく感染症におけるステロイド剤の投与は過剰な免疫反応の抑制に有用と考えられた。

マイコプラズマ感染による SJS から TEN への移行は、成人例および小児例で報告がみられなかった。以上より、小児の SJS の多くを占めるマイコプラズマ感染では薬剤

性の SJS と異なり広範な表皮剥離をきたすことはなく、TEN に移行することはないか極めて稀であると推察された。

E. 結論

小児の SJS は成人 SJS よりマイコプラズマ感染症が原因となることが多く、その場合 TEN への移行はないか極めて稀であり死亡率は低いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 16 年度)

1. 論文発表

Miyamae T, Kurosawa R, Mori M, Aihara Y, Aihara M, Yokota S:

An infant with g-globulin-induced hypersensitivity syndrome who developed Evans' syndrome after a second second g-globulin treatment, *Mod Rheumatol* 14:314-319, 2004.

Aihara M, Mitani N, Kakemizu N, Yamakawa Y, Inomata N, Ito N, Komatsu H, Aihara Y, Ikezawa Z: Human herpesvirus infection in drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Allergology International*, 53:23-29, 2004

Aihara Y, Ito S, Aihara M: Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin

followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy*, 59:118, 2004.

綾部原子、鵜天田正子、三谷直子、相原道子、池澤善郎：トラネキサム酸による固定薬疹の1例日皮アレルギー、12：58-61, 2004.

蒲原 毅、高橋一夫、三谷直子、相原道子、池澤善郎：ウイルス感染の関与が示唆された塩酸エペリゾン、フルコナゾールによる重症薬疹の1例、皮膚臨床、46:995-998、2004.

総論

池澤善郎、猪又直子、山口絢子、浅古佳子、相原道子：重症型薬疹の治療指針提要、特にヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIG) 特集 / 新しい薬疹. *MB Derma*, 86:40-52, 2004, 4.

相原道子：重症薬疹の治療、アレルギーの臨床24：1096-1104、2004

相原道子：病態に即した診断へのアプローチ、5 薬物アレルギー、日本内科学会誌、93、2085-2090, 2004.

著書

池澤善郎：薬疹の診断. 最新皮膚科学大系 第5巻薬疹・中毒疹 (玉置邦彦 (総編集), 飯塚 一, 清水 宏, 富田 靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 299-315, 中山

書店, 東京, 2004.

池澤善郎：薬疹の治療. 最新皮膚科学大系 第5巻薬疹・中毒疹 (玉置邦彦 (総編集), 飯塚 一, 清水 宏, 富田 靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 317-327, 中山書店, 東京, 2004.

池澤善郎：2) 薬疹. 13. 薬物アレルギー, 第Ⅲ章 臨床アレルギー学各論, 総合アレルギー学 (福田 健編), 547-564, 南山堂, 東京, 2004.

相原道子：抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬による薬疹. 最新皮膚科学大系 第5巻薬疹・中毒疹 (玉置邦彦 (総編集), 飯塚 一, 清水 宏, 富田 靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編), 254-259, 中山書店, 東京, 2004.

相原道子：薬疹に関する検査、p50-56, 実践外来診察に必要な皮膚科検査法ハンドブック、原田敬之編集企画、全日本病院出版会、東京、2004.

2. 学会発表

Tatewaki S, Mitani N, Aihara M, Ogawa T, Chiba Y, Inomata N, Ikezawa Z: Treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. 6th International Congress of Cutaneous Adverse Drug reactions, 2004.9.8-9, Vienna

Nakamura K, Aihara M, Mitani N, Ikezawa Z : Clinical Analysis of 78 drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan. Drug Hypersensitivity meeting, 2004,5.5-8.Bern

Nakamura K, Aihara M, Mitani N, Ikezawa Z : Clinical feature of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme and maculopapular exanthema(Abstract). Drug Hypersensitivity meeting, 2004, 5.5-8. Bern

Mitani N, Aihara M, Ikezawa Z : Human herpesvirus infection observed in Patients with Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in Japan. The 6th Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology, Tokyo, 2004, 10.

相原道子 : 中毒性表皮壊死症のアフェレシス治療、中毒性表皮壊死症 (TEN) の病態と治療-アフェレシスは有効か-2004、第24回日本アフェレシス学会学術大会、2004.11.20, 東京

相原道子 : 薬疹の原因薬剤検査法総論、シンポジウム薬疹の原因薬剤はどこまで検査できるか、第29回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2004.11.27,名古屋

相原道子 : 小児のStevens - Johnson症候群-成人例との比較検討、第34回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会、2004.7.17,富山

H. 知的所有権の出願・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

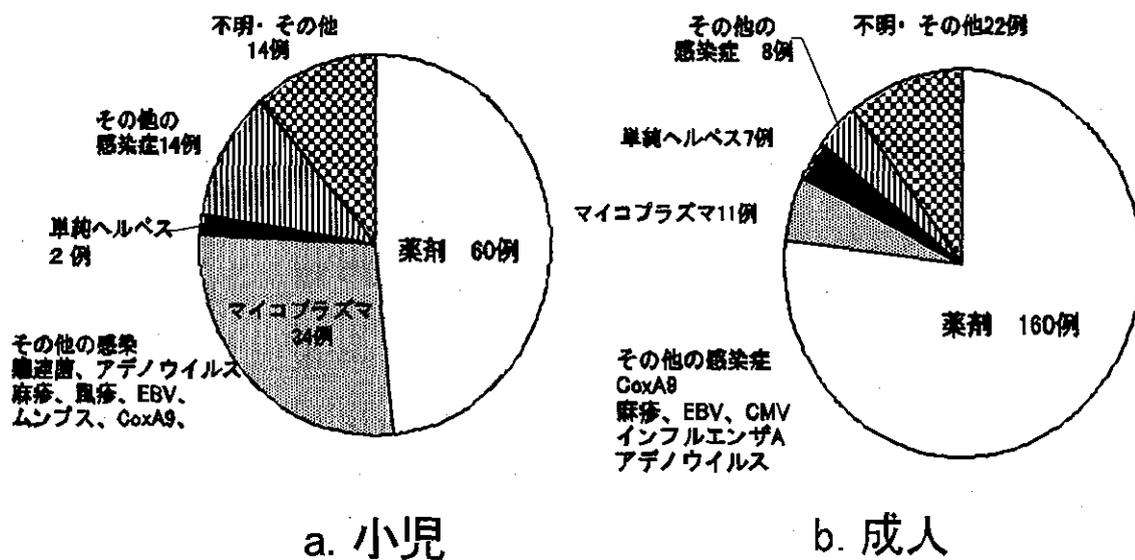


図1 推定された原因

EBV; Epstein Barr virus, Cox A9; Coxsackie virus A9, CMV; cytomegalovirus