

(資料1)

重症型薬疹に対する高用量ヒト免疫グロブリン静注療法に関する説明文書

1) あなたの病気は _____

重症型薬疹の多くは時に急激な病勢の進行により致死性の経過を辿ることも稀ではありません。また迅速かつ適切な治療が行われない場合、多臓器障害や下気道の呼吸機能障害により呼吸不全が進行したり、角膜障害（時に失明）をきたすこともあります。推定原因薬剤の中止とステロイド療法などこれまでの通常の治療だけでは対応に苦慮する症例が最近増える傾向を示しています。近年高用量のヒト免疫グロブリン製剤を用いることで、90%以上という高い奏功率を認めることが報告されています。

2) ヒト免疫グロブリン製剤について

我々が使用するヒト免疫グロブリン製剤は、ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリンという薬剤で高重合グロブリンが除かれており副作用の少ないのが特徴です。重症型の薬疹では皮膚組織の障害が起こり、皮膚に水疱・びらんを生じたり、眼障害、多臓器障害が起こり、失明したり、時には死亡することもあります。この製剤にはそのような組織障害作用を抑制する効果があります。すでに、本邦も含め、欧米やアジアで高い治療実績が報告されています。副作用としては極めて稀に急性腎不全や無菌性髄膜炎をおこすことがありますが、蕁麻疹や頭痛など軽微のものがほとんどです。

3) 使用目的

上記 1)で説明しました様に、今回あなたの重症型薬疹に対しては高用量のヒト免疫グロブリン製剤を使用することが望ましいと考えられますので同製剤を投与致します。

4) 保険適応について

本邦ではヒト免疫グロブリンは既に、低・無 γ グロブリン血症、重症感染症に

において抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病の急性期、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下（献血グロベニン-Iのみ）で保険適応があり、多くの患者さんに使用され高い治療成績を認めております。重症型薬疹に対しては今のところ保険適応はありません。

5)投与量および方法

ヒト免疫グロブリンを5, 10, 15, 20 g/日で3日間を1クールのみ点滴静注します。

6)予想される効果

欧米諸国においては重症型薬疹で、90%以上という高い奏功率が報告されています。また最近ではアジアでも同様に90%以上の効果を認めています。さらに効いた症例では24~48時間以内に病勢の進行が停止しています。入院日数もこの製剤を使わない症例と比べて短くてすむという、高い治療成績が確認されています。

7)副作用について

比較的軽症なものとして悪寒(0.1%-5%未満)、発熱(0.1%-5%未満)、肝機能障害(0.1%-5%未満)、戦慄(0.1%-5%未満)、顔面紅潮(0.1%未満)、血圧変動(頻度不明)、悪心・嘔吐(0.1%-5%未満)、発疹・蕁麻疹(0.1%-5%未満)があり、重篤なものとして稀ではありますがショック(0.1%-5%未満)、無菌性髄膜炎(頻度不明)、急性腎不全(頻度不明)等があります。入院のうえで本製剤を投与いたしますので、治療中は担当医および看護師が十分に観察を行いながら使用致します。

8)他の治療法の有無

代替療法として免疫抑制剤のサイクロスポリン療法、血漿交換療法があります。前者は感染症、肝臓・腎臓機能障害の合併の場合に注意が必要となります。また血漿交換療法では大量の新鮮凍結血漿が必要な事、二重濾過血漿分離法では効果が不十分な場合があります。

9)同意しない場合でも不利益を受けないこと

この高用量ヒト免疫グロブリン静注療法は患者さんご本人の自由意思に任されます。また、同意後であっても撤回することができます。その際は担当の医師

にお申し出ください。たとえ同意されない場合でも、他のステロイド全身投与法や、上記の代替療法を受けることができ、今後の治療に不利益を受けることはありません。

10)費用について

原因薬剤を適正な目的のために適正な用法用量で使用したにも関わらず重症型薬疹を生じた健康被害に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（略称：医薬品機構）による救済制度が受けられます。この場合医療費については全額、保険適応の用量を超えた場合も医療内容（質）については問われないため、医療費の救済給付の対象になります。

11)本医療の結果について

本医療の結果について、学会や論文等で報告する可能性があります。御名前などの個人情報については匿名化致します。

12)治療責任医師

以上高用量ヒト免疫グロブリン静注療法について説明いたしましたが、わかりにくい点、更に詳しくお聞きになりたい点などがございましたらいつでも下記の責任医師にお尋ね下さい。

病院住所：品川区西中延 2-14-19

病院名：昭和大学病院附属東病院

科名：皮膚科

責任医師：末木博彦、北見周、渡辺秀晃、濱田和俊

電話：昭和大学病院皮膚科学医局 03-3784-8556

：昭和大学病院皮膚科外来 03-3784-8555

(資料2)

同意書

昭和大学病院附属東病院 小出良平 院長殿

重症型薬疹に対する高用量ヒト免疫グロブリン静注療法

私は、重症型薬疹に対する高用量ヒト免疫グロブリン静注療法に関する下記の各項目に関する説明を別紙説明文書に基づいて

担当医師 _____ 先生より受けました。

- 1) ヒト免疫グロブリンについて
- 2) ヒト免疫グロブリンの使用目的について
- 3) ヒト免疫グロブリンが使用量（1日5g以上）によっては保険適応外の薬品であること
- 4) ヒト免疫グロブリンの投与量および方法
- 5) ヒト免疫グロブリン療法の予想される効果
- 6) ヒト免疫グロブリン療法の副作用について
- 7) 他の治療法の有無
- 8) ヒト免疫グロブリン療法に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 9) ヒト免疫グロブリンの費用について
- 10) 本医療の結果を学会・論文等で発表する可能性（個人情報 は匿名化）があることについて
- 11) ヒト免疫グロブリン療法の治療責任医師について

患者記入欄

上記説明についてよく理解しましたので、本療法を受けることに同意します。

平成 年 月 日 時

患者本人 氏名： _____ (自著)

代諾者 氏名： _____ (自著)

医師記入欄

説明した日：平成 年 月 日 時

説明医師： _____ 印

所属医療機関名： _____

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

重症薬疹患者登録カード（2005年版）作成の試み

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 これまで本邦における重症薬疹患者の疫学的調査は、各施設からの症例報告に記載されたデータに基づいて行われてきた。しかしながら、その診断に至った経緯や臨床症状、検査値などの記載内容は必ずしも十分とは言えず、これらを用いた詳細な疫学的解析は難しいのが現状である。そこで、重症薬疹の疫学的調査のために各施設で共通して使用することを目的としたケースカードの作成を試みた。現時点では解析に必要な内容を可能な限り網羅するものを作成し、さらに今後はより簡便な、現実的に使用に耐えうるものを作成する予定である。

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、診療医）
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、大学院生）

A. 研究目的

本邦ではこれまで重症薬疹患者の疫学的解析は各施設からの症例報告に基づいて行われてきた。しかしながら、その診断に至った経緯や臨床症状、検査値などの記載内容は論文によってまちまちであり、また学会発表の抄録などは紙面の制限から十分な記載がなされていない。そのため、これらの報告を用いた詳細な疫学的解析は難しいのが現状である。今後、重症薬疹の疫学調査を進めるには、多施設で共通して使用可能なケースカードの作成が必要である。まず、本年度は解析に必要な内容を可能な限り網羅するものを作成した。

B. 研究方法

Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN)、薬剤性過敏症候群 (DIHS)、急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) について共通のケースカードを作成した。薬剤摂取歴や基礎疾患、臨床所見（皮膚・粘膜所見、合併症、検査値）、治療および経過など薬疹患者の解析に必要な不可欠な基礎的データに加えて、今後の解析に有用と思われる内容を本研究班に参加している各大学から募り、記載項目に加えた。

なお、DIHS は SJS/TEN と臨床や検査値、ヒトヘルペスウイルス感染などと異なる点が多いため、DIHS の場合のみ記載する内容を各項目に加えた。

C. 研究結果

作成したケースカードを表に示す。要点は、診断の正確性、臨床症状や検査値異常の出現時期、ウイルス感染の関与、選択された治療法およびその時期と臨床経過との関係が明らかにな

ることを目的としている。

1 基礎的データーについて：臨床症状については各所見の有無だけでなく、その程度や出現時期についても記載する。皮膚生検所見については、重症薬疹の診断に合致するものかどうか（ケラチノサイトのアポトーシスの有無など）が明らかになるように記載する。治療は、内容（治療法や薬物量）に加えていつ行ったのかを記載し、その治療を行った時期が適切であったかどうかの判定に役立つものとする。さらに、経過では、再上皮化の時期や症状再燃の時期、後遺症などを記載し、治療との関係を可能な限り明らかにする。また、治療中に生じた細菌、真菌、ウイルスなどの感染症の併発が経過に与える影響についても検討できるものとする。

2 ウイルスに関するデーターについて：DIHS ではヒトヘルペスウイルス（HHV-6, サイトメガロウイルス、EBウイルス、単純ヘルペスウイルス）感染症およびマイコプラズマ感染症に関するデーターとして、抗体価の推移やウイルス DNA の検出について経時的に記載し、それらの感染症が薬疹の発症や経過に与える影響について検討できるものとする。

D & E. 考察と結論

今回作成したものは、詳細な情報を集めるためのものであり、大学病院など重症薬疹を扱う専門施設の使用には耐えるものと考えられる。しかしながら、内容があまりに専門的であるため、広く一般病院での使用には不向きであることは否めない。そこで、今後は実際に一般病院での使用が可能な簡略化したものを作成し、その有用性を検討する予定である。また、記載内容を統計解析できるようデーターベース

化することも今後の課題として重要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 17 年度）

1. 論文発表

原著

1. Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, Yamada M, Itoh N, Mizuki N, Ikezawa Z. : Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. J Med Virol. 2005 Mar;75(3):430-4
2. 三谷直子、相原道子、伊藤典彦、池澤善郎：薬剤性過敏症症候群と中毒性表皮壊死症、スチーブンス・ジョンソン症候群、多形滲出性紅斑、紅斑丘疹が他中毒疹におけるヒトヘルペスウイルス再活性化の比較検討、日皮会誌, 115 : 1163-1173 : 2005.
3. 中村和子、相原道子、三谷直子、田中良知、池澤善郎：本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 例の検討-HHV-6 陽性者と陰性者の比較検討、日皮会誌, 115 : 1779-1790, 2005.
4. 三谷直子、山田正子、相原道子、伊藤典彦、池澤善郎：リン酸オセルタミビルとイミペネム使用後に生じた多形紅斑型薬疹、臨床皮膚科、59 : 494-496, 2005.
5. 山田正子、相原道子、池澤善郎：TEN に匹敵する広範な表皮剥離を来した重症多形紅斑、Visual Dermatol (編集 池澤善郎)、4 : 1036-1038, 2005.
6. 山野朋子、相原道子、池澤善郎：AGEPに一致したDIHS、Visual

Dermatol (編集 池澤善郎),
4: 994-995, 2005.

7. 神林靖子、綾部原子、相原道子、池澤善郎：TENへの進展を阻止できた重症多発性固定薬疹. Visual Dermatology (編集 池澤善郎), 4:1040-1041, 2005.

総論

1. 池澤善郎：DIHSの発症機序について私はこう考える①. Visual Dermatology (編集 池澤善郎), 4:1052-1056, 2005.
2. 池澤善郎：薬疹—その1 薬疹とウイルス感染, DIHSを中心に. 感染症, 35:29-33, 41-49, 2005.
3. 池澤善郎：薬疹—その2 抗菌薬アレルギーの薬疹における皮膚試験について. 感染症, 35:79-89, 2005.
4. 池澤善郎：Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)について. 日本小児皮膚科学会雑誌, 24:17-29, 2005.

著書

1. 池澤善郎：3. DIHS (薬剤性過敏症候群). VIII 薬疹, 皮膚疾患最新の治療 2005-2006 (瀧川雅浩, 渡辺晋一編), 82-83, 南江堂, 東京, 2005.
2. 池澤善郎：薬疹. 12. 皮膚, 改訂第4版 疾患別最新処方 (矢崎義雄, 菅野健太郎監修), 748-749, メジカルビュー, 東京, 2005.
3. 池澤善郎：薬疹. 臨床診断に苦渋する100の外來皮膚疾患—達人が伝授する「臨床診断への次の一手」は— (宮地良樹編), 106-107, (株)メディカルレビュー社, 東京, 2005.

学会発表

1. 小林照子、相原道子、池澤善郎、他：薬疹の興味深い下人薬剤とタイプ3. 薬剤と関連した乾癬、第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2005. 7. 17, 横浜
2. 中村和子、相原道子、池澤善郎：皮膚テスト入門、日常診断に役立つ皮膚テスト5. 本邦薬疹患者におけるパッチテストの現況. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2005. 7. 17, 横浜
3. 蒲原 毅、相原道子、池澤善郎、他：皮疹の重症化に伴い末梢血リンパ球減少が認められた重症薬疹の1例. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2005. 7. 16, 横浜
4. 川野克之、相原道子、池澤善郎、他：迅速病理診断が有用であった重症中毒疹の2症例. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2005. 7. 16, 横浜
5. 山野朋子、相原道子、池澤善郎、他：分子標的治療薬ゲフィチニブおよびイマニチブによる皮膚病編の検討. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会総会学術大会、2005. 7. 16, 横浜
6. 山川有子、小林照子、池澤善郎、他：アリルイソプロピルアセチル尿素およびイブプロフェンによる固定薬疹. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第

- 30回日本接触皮膚炎学会
2005.7.17, 横浜
7. 9) 高橋ユエ、山川有子、池澤善郎、他：イブプロフェンによる多発型固定薬疹. 第35回日本皮膚アレルギー学会総会・学術大会および第30回日本接触皮膚炎学会
2005.7.17, 横浜
 8. 山川有子、相原道子、池澤善郎、他：薬剤による中毒性表皮壊死症の7例、日本アレルギー学会秋季学術大会. 2005.10.22. 盛岡.
 9. 西 香織、相原道子、池澤善郎、他：イソプロピルアンチピリンによる蕁麻疹型薬疹の1例. 日本皮膚科学会第798回東京地方会. 2005.1.15. 横浜
 10. 高橋ユエ、相原道子、池澤善郎、他：ステロイドの全身投与を行わずに軽快したTENの1例. 日本皮膚科学会第798回東京地方会. 2005.1.15. 横浜
 11. 渡辺千恵子、相原道子、池澤善郎、他：タヒボ製品による中毒疹の1例. 日本皮膚科学会第802回東京地方会. 2005.9.17. 川崎
 12. 山根裕美子、相原道子、池澤善郎、他：インターフェロン α 2bとりバビリン併用療法による紫斑型薬疹の1例. 日本皮膚科学会第803回東京地方会. 2005.1.15. 横浜
 13. 池澤善郎:重症薬疹の治療. 第104回日本皮膚科学会総会(教育講演), 横浜, 2005,4.
 14. 池澤善郎:薬物アレルギーの皮疹病型と診断法 シンポジウム15 薬物アレルギーの診断と予防・治療. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会, 岡山, 2005,6.

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

資料

重症薬疹 TEN/ SJS/ DIHS/ AGEP 登録表

(2005年8月版)

施設名 _____
記載年月日 20 年 月 日 _____
記載者氏名 _____

登録番号 _____

臨床型：TEN, SJS, DIHS, AGEP (いずれかに○) (SJS進展型 TENはTENに○)

TENの場合：SJS進展型、びまん性紅斑進展型、特殊型 () (いずれかに○)

氏名(イニシャル 姓・名) _____ 性別 _____ 年齢 _____ 歳

カルテNo _____

体重 _____ 身長 _____

基礎疾患 (原因薬剤投与理由) (過去3週間以内の感染症は必ず記載)

既往歴

発症前のライフイベント (精神的ストレスのかかるようなできごと)

被疑薬および投与期間

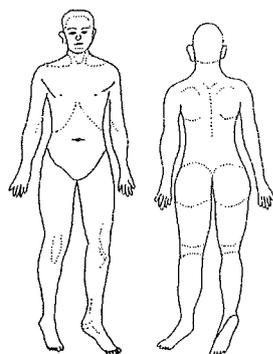
被疑薬剤 一般名 (商品名)	投与開始日	投与中止日
1 _____	年 月 日	年 月 日
2 _____	年 月 日	年 月 日
3 _____	年 月 日	年 月 日
4 _____	年 月 日	年 月 日
5 _____	年 月 日	年 月 日

薬疹発症年月日 紅斑出現時 _____ 年 月 日 時ころ
水疱・糜爛・表皮剥離出現時 _____ 年 月 日 時ころ
発熱出現時 (37.5℃以上) _____ 年 月 日 時ころ
咽頭症状出現時 咽頭痛 _____ 年 月 日 時ころ
咽頭発赤 _____ 年 月 日 時ころ

臨床症状および一般検査所見 (有無には○とつける)

1 皮膚：紅斑面積 _____ % 水疱・糜爛・表皮剥離面積 _____ %
膿疱：有 無 (部位 _____)
(DIHSが疑われる場合：顔面の浮腫：有 無)
爪の障害：爪囲炎 有 無 (部位 _____) 脱落 有 無 (部位 _____)

皮疹の分布



- 2 眼症状；右目) 結膜充血, 有 無 角結膜上皮びらん, 有 無,
全角膜上皮欠損, 有 無, 偽膜形成, 有 無, 他, _____
左目) 結膜充血, 有 無 角結膜上皮びらん, 有 無,
全角膜上皮欠損, 有 無, 偽膜形成, 有 無, 他, _____
- 3 その他の粘膜疹：口唇口腔；発赤, 有 無 びらん, 有 無
外陰部；発赤, 有 無 びらん, 有 無 他: _____
- 4 リンパ節腫脹：有 無
ありの場合：部位, _____
- 5 肝腫大：有 無
ありの場合：程度 _____
- 6 脾腫大：有 無
- 7 消化管障害：有 無
ありの場合：下痢, 有 無 下血, 有 無 イレウス, 有 無 _____
- 8 呼吸器障害：有 無
ありの場合：診断名 _____
- 9 中枢神経系障害：有 無
ありの場合：診断名 _____
- 10 心臓障害：有 無
ありの場合：診断名 _____
- 11 末梢血異常変動：有 無
ありの場合(最悪化時): WBC 数 _____ $\times 10^9/L$ platelet 数 _____ $\times 10^9/L$ Hb _____ g/dL
(正常値 4.0~9.0) (正常値 100~400) (正常値 12.0~17.0)
- 12 肝機能障害：有 無
ありの場合 (最悪化時)：AST _____ IU/L, ALT _____ IU/L, T-Bil _____ mg/dL
(正常値 10~40) (正常値 5~45) (正常値 0.2~1.2)
 γ -GTP _____ IU/L, LDH _____ IU/L
(正常値男性 80 以下、女性 30 以下) (正常値 120~240)
- 13 腎機能障害：有 無 (透析, 有 無)
ありの場合 (最悪化時)：creat. _____ mg/dL 尿蛋白 _____
(正常値 0.6~1.2) (+~+++で記載)
creat. CR _____ mL/min. (正常値 70~130)
- 14 その他の障害の有無および障害名 _____

DIHS が疑われる場合

- 15 末梢血液像：WBC 数 _____ $\times 10^9/L$ eosinophil 数 _____ $\times 10^9/L$ (_____ %)
(いずれも最異常値*) atypical Lym _____ $\times 10^9/L$ (_____ %)

*上記の異常値の出現が同時にみられないことが少なくないため、同日の検査結果とはならない。

- 16 血清 γ グロブリン：IgG _____ mg/dl, IgA _____ mg/dl, IgM _____ mg/dl
(採取日： 年 月 日)
IgG _____ mg/dl, IgA _____ mg/dl, IgM _____ mg/dl
(採取日： 年 月 日)

皮膚生検

施行 未施行 (いずれかに○) (施行日： 年 月 日) (部位： _____)

組織所見 (認められるものに○)

表皮細胞：アポトーシス， 表皮全層の壊死， 基底層の液状変性

水疱：表皮内， 表皮下

表皮内浸潤細胞（優位なもの）；リンパ球（多、少）， 好酸球（多、少）， 好中球（多、少）

真皮内浸潤細胞（優位なもの）；リンパ球（多、少）， 好酸球（多、少）， 好中球（多、少）

その他の所見：

微生物学的検査所見

1 抗体価（初期の値と最高値を記載）

TEN/SJS

マイコプラズマ（測定法：_____）：_____（年 月 日）

_____（年 月 日）

DIHS が疑われる場合

HHV-6（測定法：_____）：_____（年 月 日）

_____（年 月 日）

CMV（測定法：_____）：_____（年 月 日）

_____（年 月 日）

EBV（測定法：_____）：_____（年 月 日）

_____（年 月 日）

2 DNA 検出

検体（いずれかに○，組織の場合は臓器を記載） 陽性・陰性または測定値

HHV-6（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

CMV（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

EBV（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

マイコプラズマ（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

（血清・血球・組織）：_____（年 月 日）

3. その他の微生物感染

原因

薬剤検索結果

1 パッチテスト（施行時期 年 月 日）

薬剤名（いずれかに○）

1 _____ 陽性, 陰性. (48 時間判定, 72 時間判定) _____

2 _____ 陽性, 陰性. (48 時間判定, 72 時間判定) _____

3 _____ 陽性, 陰性. (48 時間判定, 72 時間判定) _____

4 _____ 陽性, 陰性. (48 時間判定, 72 時間判定) _____

5 _____ 陽性, 陰性. (48 時間判定, 72 時間判定) _____

2	DLST	(施行時期	年	月	日)			
		薬剤名	(いずれかに○)					
1			陽性, 陰性	(cpm, control cpm,		%)	
2			陽性, 陰性	(cpm, control cpm,		%)	
3			陽性, 陰性	(cpm, control cpm,		%)	
4			陽性, 陰性	(cpm, control cpm,		%)	
5			陽性, 陰性	(cpm, control cpm,		%)	

治療

局所療法

皮膚：使用した薬剤 _____, _____, _____, _____.

結膜：使用した薬剤 _____ (_____ 回/日), _____ (_____ 回/日), _____ (_____ 回/日), _____ (_____ 回/日),

その他の粘膜：使用した薬剤 _____, _____ (部位 _____), _____ (部位 _____), _____

全身療法 (*第1病日は皮疹出現時または薬疹の症状と思われる発熱の出現時の早い方を採用)

1 副腎皮質ステロイド薬

非パルス療法：薬剤名 _____ (商品名 _____)
 最大投与量 _____ mg/日 _____ 日間 (_____ 病日～ _____ 病日) *

パルス療法：

1 回目 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日 (_____ mg /体重 kg/日) _____ 日間
 (_____ 病日～ _____ 病日) *

パルス直後のステロイド投与 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日 _____ 日間

2 回目 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日 (_____ mg/体重 kg/日), _____ 日間
 (_____ 病日～ _____ 病日) *

パルス直後のステロイド投与 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg /日 _____ 日間

2 免疫グロブリン

1 回目 薬剤名 _____ (商品名 _____), _____ 日間 (_____ 病日～ _____ 病日) *
 投与量 _____ g/日 (_____ g/体重 kg/日) _____

2 回目 薬剤名 _____ (商品名 _____), _____ 日間 (_____ 病日～ _____ 病日) *
 投与量 _____ g/日 (_____ g/体重 kg/日) _____

3 血漿交換療法 (DFPP:二重幕ろ過法, PE:血漿交換)

1 回目 方法： _____ DFPP, PE (いずれかに○) _____ 日間 (_____ 病日～ _____ 病日) *

2 回目 方法： _____ DFPP, PE (いずれかに○) _____ 日間 (_____ 病日～ _____ 病日) *

4 NSAID

1 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日 _____ 日間

2 薬剤名 _____ 投与量 _____ mg/日 _____ 日間

5 その他

経過

転帰 (いずれかに○)

治癒, 死亡 (死因 _____), 症状の持続 (重症後遺症)

症状持続の場合 (本所見の記載 年 月 日, 発症より 年 ヶ月)

眼障害 (有のものに○):

視力障害 右眼 (有、無)、有りの場合、(0.1 以上、0.1 未満)

左眼 (有、無)、有りの場合、(0.1 以上、0.1 未満)

結膜囊の癒着・瘢痕 右眼 (有、無)、左眼 (有、無)

角膜上の結膜化 右眼 (有、無)、左眼 (有、無)

ドライアイ 右眼 (有、無)、左眼 (有、無)

マイボーム腺 drop out 右眼 (有、無)、左眼 (有、無)

涙点閉鎖または鼻涙管閉塞 右上 (有、無)、右下 (有、無)、

左上 (有、無)、左下 (有、無)

呼吸器: 症状または診断名 _____ (出現時期 年 月 日)

肝障害 (いずれかに○): 胆道閉塞性, 肝細胞性 (検査値 _____)

その他の症状:

1 解熱日: _____ 年 月 日

2 紅斑の消褪日: _____ 年 月 日

3 再上皮化終了日: _____ 年 月 日

4 DIHS が疑われる場合の再燃: 有, 無 (いずれかに○)

再燃した症状 _____ (年 月 日)

再燃時の検査 検査項目 _____ 検査値 _____ (年 月 日)

検査項目 _____ 検査値 _____ (年 月 日)

検査項目 _____ 検査値 _____ (年 月 日)

5 経過中の感染症の合併 (いずれかに○)

細菌 (有, 無) : 有の場合 診断名 _____

真菌 (有, 無) : 有の場合 診断名 _____

カリニ肺炎: (有, 無) _____

CMV の再活性化 (有, 無):

(TEN, SJS, AGEP の場合のみここに記載, DIHS は微生物学的検査の項に記載)

有の場合

CMV 抗体価 (測定法: _____) : _____ (年 月 日)

_____ (年 月 日)

CMV DNA (血清・血球・組織 _____) : _____ (年 月 日)

(血清・血球・組織 _____) : _____ (年 月 日)

(血清・血球・組織 _____) : _____ (年 月 日)

6 皮疹が治癒後の爪の変形 (有, 無) (いずれかに○)

経過表

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 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) における眼合併症の解析

分担研究者 木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教授

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) はしばしば重篤な眼合併症を生じ、重篤な視力障害を後遺症とする。本研究では SJS と TEN における眼障害の実態を把握することを目的として、多数例を対象として癒痕期の視力に影響を及ぼす因子を解析した。その結果、輪部上皮の残存程度、角膜上皮障害、上皮欠損、血管侵入、角膜混濁、角化が癒痕期の視力に影響しており、急性期に輪部上皮の消失を抑制することが重要であることが明らかとなった。これらの結果を踏まえて、SJS/TEN の診断基準 (2005) と SJS/TEN 重症度スコア判定に眼科的所見を追加した。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) は重篤な眼合併症を生じ、生涯にわたる視力障害を後遺症とする。しかし発症頻度が稀であることと致死率が高いことから、両疾患における眼障害の実態は不明であり、有効な治療法も確立されていない。本研究では SJS と TEN における眼障害の実態を把握することを目的に、多数例を対象として 13 項目の眼所見を評価し、癒痕期の視力に影響を及ぼす因子を解析した。

B. 研究方法

慢性期 SJS/TEN 患者 73 名の眼表面再建術を施行していない 138 眼を対象として、

輪部上皮残存、生体染色、上皮欠損、結膜侵入、血管侵入、角膜混濁、角化、充血、瞼球癒着、睫毛乱生、皮膚粘膜移行部、マイボーム腺圧出油脂、涙点閉鎖の 13 項目について、4 段階のスコアで評価し、さらに眼合併症の有無を検討した。LogMAR 視力とスコアの関係、および LogMAR 視力を予測するのに必要な項目の組み合わせを検討した。

C. 研究結果

患者の年齢は平均 47.9 歳 (10-83 歳) であり、最良矯正視力 0.01 未満が 42 眼、0.01 以上 0.1 未満が 32 眼、0.1 以上 1.0 未満が 36 眼、1.0 以上が 28 眼であった。検討した 13 項目すべてが視力に対して相関係数 0.3

以上の相関を示し、相関係数 0.7 以上であったものは、血管侵入、角膜混濁、結膜侵入（いずれも、 $p < 0.0001$ ）であった。輪部上皮の完全消失を 138 眼中 114 眼（82.6%）で認め、視力 0.1 未満では全例で輪部上皮が完全消失していた。視力の予測に必要な項目は、白内障、輪部上皮の残存程度、角膜上皮障害、上皮欠損、血管侵入、角膜混濁、角化であり、これらの 7 項目から計算した予測値と実測値の相関係数は 0.96（ $p < 0.0001$ ）であった。

D. 考察

SJS患者の視力にはこれら 13 項目全ての所見が関係した。とくに、輪部上皮の残存程度、角膜上皮障害、上皮欠損、血管侵入、角膜混濁、角化と白内障が視力に影響すると考えられた。角膜上皮幹細胞の存在する部位である輪部上皮の消失程度が患者の視力予後に影響することより、急性期の眼炎症を抑制して輪部上皮の消失を回避することが、視力予後の改善に結びつくと推測された。

以上の結果より、SJS/TEN の診断基準に眼所見を加えることは極めて重要であり、診断基準 2005 に副所見に眼所見を記載した。また今回作成された重症度スコアにも眼所見を記載した。次年度以降は、眼合併症の回避に向けた具体的指針を作成する予定である。

E. 結論

本研究により SJS/TEN の眼障害の実態が明らかとなった。今後は眼合併症を抑制するために、各症例の詳細をレトロスペクティブに解析するとともに、プロスペクティブな大規模スタディを行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 17 年度）

論文発表

1. Ueta M, Hamuro J, Yamamoto M, Kaseda K, Akira S, Kinoshita S: Spontaneous Ocular Surface Inflammation and Goblet Cell Disappearance in $\text{IkB}\zeta$ Gene-Disrupted Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:579-588, 2005.
2. Ueta M, Hamuro J, Kiyono H, Kinoshita S: Triggering of TLR3 by polyI:C in human corneal epithelial cells to induce inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 331:285-294, 2005.
3. Yamada J, Hamuro J, Sano Y, Maruyama K, Kinoshita S: Allogeneic corneal tolerance in rodents with long-term graft survival. *Transplantation* 79:1362-1369, 2005.
4. Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamamoto M, Ito T, Nakatomi Y, Cui L, Baba T, Terasawa M, Sotozono C, Kinoshita S,

Yamashiro Y, Hiramatsu K: Dissemination of Methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol* 43:3364-3372, 2005.

5. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S: Current concepts and challenges in ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial transplantation. *Cornea*, 24:32-38,2005.
6. Kawasaki S, Tanioka H, Yamazaki K, Cannon CJ, Kinoshita S: Expression and tissue distribution of p63-isoforms on human ocular surface epithelia. *Exp Eye Res*, in press.
7. Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Mid-term results on ocular surface reconstruction using cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol*, in press (9/2/2005)
8. Koizumi N, Rigby H, Fullwood, NJ, Kawasaki S, Tanioka H, Koizumi K, Kociok N, Jousen AM, Kinoshita S. Comparison of intact and denuded amniotic membrane as a substrate for cell-suspension culture of human limbal epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, in press.
9. Nakamura T, Ang LPK, Rigby H, Sekiyama E, Inatomi T, Sotozono C, Fullwood NJ, Kinoshita S: The use of autologous serum in the development of corneal and oral epithelial equivalents in patients with Stevens Johnson syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, in press (11/3/2005).

学会発表

1. Kinoshita S: Symposium: Tissue engineering for ocular surface reconstruction; In Clinical Research Symposium of New Biomaterials and Drug Delivery in Anterior Segment Surgery. XXIII Congress of the ESCRS, Lisbon Portugal September 10, 2005.
2. Kinoshita S: Keynote Lecture: Ocular surface regeneration: present and future; EVER2005 (European Association for Vision and Eye Research), Vilamoura Portugal, October 6, 2005.
3. Kinoshita S: Symposium: Ocular surface defense and innate immunity. EVER2005 (European Association for Vision and Eye Research), Vilamoura Portugal, October 6, 2005.
4. Kinoshita S, Inatomi T, Nakamura T, Sotozono C, Yokoi N: Autologous

cultivated oral mucosal epithelial
transplantation in ocular surface diseases.
2005 Annual Meeting of American
Academy of Ophthalmology. October 16,
2005.

5. Sotozono C, Ermis S, Yamasaki K,
Nakamura H, Yodoi J, Kinoshita S:
Thioredoxin in human tears. The
Association for Research in Vision and
Ophthalmology, Fort Lauderdale, U.S.A.,
2005.5.3.
6. Kaido M, Ishida R, Goto E, Dogru M,
Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S,
Tsubota K.: Functional visual acuity in
Stevens-Johnson syndrome. The
Association for Research in Vision and
Ophthalmology, Fort Lauderdale, U.S.A.,
2005.5.4.

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

小児 Stevens-Johnson 症候群とマイコプラズマ感染症との関連についての検討

分担研究者 相原雄幸

横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター 準教授

研究要旨 これまで本邦における重症薬疹患者特に Stevens-Johnson 症候群の疫学調査を各施設からの症例報告に基づいて行なってきた。その結果、1981 年から 2004 年までに小児 123 症例、成人 208 症例の論文報告があった。その中で、原因として薬剤について頻度の高い感染症であるマイコプラズマ感染症の関与について検討を行った。2005 年 8 月までの論文を加え 32 症例について詳細な検討を行った。

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）
伊藤玲子（横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター、診療医）

X 線検査、薬剤摂取歴や基礎疾患、臨床所見（皮膚・粘膜所見、合併症、検査値）、治療および経過、後遺症などについて検討を行った。

A. 研究目的

M.pneumoniae 感染は SJS の際に認められる感染症のなかで最も頻度が高いことが知られている。さらに、*M.pneumoniae* 感染では過剰な免疫応答が惹起されやすいこと、抗菌薬を含めた種々の薬剤を比較的長期間内服することによって薬剤に対する感作が成立しやすくなるものと考えられる。そこで、SJS 症例で、*M.pneumoniae* 感染との関連が認められたものについて詳細な解析を行ない、その特徴を明らかにする。

B. 研究方法

本邦において 1981 年～2005 年 8 月までに論文報告された SJS 症例のなかで、*M.pneumoniae* 感染が発症に関与したとされた 32 症例を抽出した。これらの症例について、性別、年齢、*M.pneumoniae* 感染の診断と治療、胸部

C. 研究結果

これまでの検討からは 1981 年から 2004 年 2 月までに本邦における SJS 症例は、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）であった。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%であり、一方、成人では薬剤が 76.9%、感染症 12.5%であり、小児では感染症の比率が高かった。さらに、小児、成人ともに原因薬剤は抗けいれん薬が、感染症は *M.pneumoniae* 感染が最も多く、小児では *M.pneumoniae* 感染が SJS 全体の原因の 27.6%を占め、成人の 5.7%より多かった。また、*M.pneumoniae* 感染による SJS で中毒性表皮壊死症(TEN)に進展した症例はみられなかった。

さらに、その後 2005 年 8 月までに論文報告された症例を追加して *M.pneumoniae* 感染に伴う SJS について詳細に検討した。対象は 32 症例で、

男女比は1:1.5と女性にやや多く、年齢は1歳〜74歳で、平均年齢(mean±SD)は20.1±19.3歳であった。72%の症例は20歳未満で、男女差(11:12)はみられなかった(図1)。発熱あるいは呼吸器症状出現後皮膚症状出現までの日数は記載のあった27例の平均は5.9±5.7日(0〜22日)であり、70%の症例(19/27)では7日以内であった。経過中に全く呼吸器症状を伴わなかったものは31例中5例(16%)と少数であったが、胸部X線検査で異常を認めたものは32例中20例(63%)であり、必ずしもすべての症例で呼吸器の異常を認めなかった。

皮膚に水疱を認めたのは27例中20例(74%)で、全く皮疹を認めない症例は1例のみであった。口唇口腔粘膜症状は32例中31例(97%)、眼症状は30例中27例(90%)に認められた。後遺症は3例(角膜障害2例、呼吸器障害1例)にみられ、死亡例は1例であった。記載のなかった6名を除き26名全例で経過中に発熱を認めた。

検査所見では特徴的なものはなく、軽度の血沈亢進がみられた。94%の症例では特異的抗体価の上昇により*M.pneumoniae*感染の確定診断がなされていた。しかしながら、抗体価の上昇程度は症例により様々であり、これはステロイド投与による影響も否定できない。また、皮疹発症前に薬物投与が行われていた30例において、薬物アレルギーについての検討は15例で実施されたに過ぎず、これらの症例でSJSの発症に薬物の関与が証明されたものはなかった。

治療については、ステロイド薬は32例中24例(75%)で使用されており、特に1988年以降はすべての症例でステロイド治療が行われていた。*M.pneumoniae*感染に対し、マクロライ

ド系抗菌薬やミノサイクリンなどの使用が25例で行われた。 γ -globulin投与は2例で実施された。入院期間は不明7例と死亡1例を除いた24例で、7〜140日、平均36.5±28.5日であった。

1986年以前には皮膚水疱内容物の培養から*M.pneumoniae*が検出されたとの報告がある。しかし、最近の論文においてPCR法により*M.pneumoniae*を検出したとの報告はない。

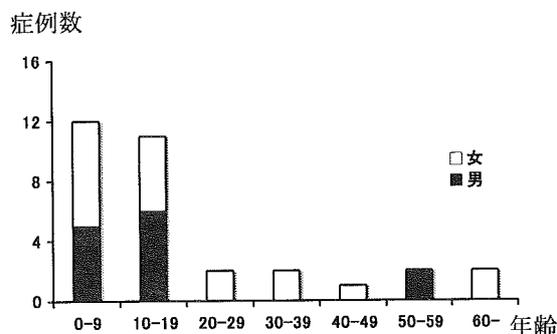


図1. わが国における*M.pneumoniae*に伴うSJS症例の年齢分布

D & E. 考察と結論

*M.pneumoniae*感染に伴うSJS症例の検討から、その特徴として若年者に多く、薬剤など他の原因によるSJSに比較して後遺症の頻度や死亡率が低いことなどが明らかになった。また、SJSは*M.pneumoniae*の直接侵襲によるものか否かは結論づけられておらず今後の課題である。さらに、*M.pneumoniae*感染症では抗菌薬などを比較的長期間内服するため、感作が成立しやすく、薬剤に対する過剰な免疫反応が惹起されSJS発症に関与している可能性も推察される。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

原著

1. Aihara Y, Ito S, Aihara M, Kobayashi Y, Yokota S. Different patterns of cytokines, ECP and immunoglobulin profiles at two adverse drug reactions in a patient. *Pediat Internatinal* 47:617-621, 2005.
2. 相原道子、相原雄幸、池澤善郎. 小児の Stevens-Johnson 症候群-成人例との比較検討 日皮会誌, 115:135-143, 2005

総論

1. 相原雄幸. DIHSの小児例. *Visual Dermatology* 4:984-986, 2005

学会発表

1. 相原雄幸: 抗けいれん薬による DIHS 小児例と抗菌薬による SJS 小児例. 第 29 回日本小児皮膚科学会総会 2005. 7. 2. 山口

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