

られた。一方 Mupid-2 と、改良した DNA blotting 法を用いた場合はバンドがシャープになり、この程度のバンドの差も検出可能であった(1)。

B. Methylation specific PCR 法

Methylation specific PCR 法を用いた 12 塩基繰り返し配列の増幅では、正常人に比較して 500 塩基ほど延長したバンドが確認された。このバンドをダイレクトシーケンスした結果、38 回に延長した 12 塩基繰り返し配列が認められた。

D. 考察

ULD は CSTB 遺伝子のプロモーター領域、5' 非翻訳領域にある 12 塩基繰り返し配列が延長して発症するが、欧米人ではこの延長は 40-125 回が多く、しかも延長したこの領域は PCR にかからないことが特徴であるため、その診断はサザンブロッティングで行われている(2, 3)。しかし日本人では比較的短いサイズのリピート延長が報告されており(4)、この場合旧来のサザンブロッティングではバンドがシャープでないために検出しにくく、症例を見逃してしまう危険性が高い事が指摘されている(1)。これに対して Horiuchi H らは、Methylation specific PCR 法を用いることで、短い 12 塩基繰り返し配列の延長も PCR が可能になることを報告している(4)。しかしこの方法だけでは、PCR がうまくいかなかった場合、PCR 反応自体に問題があるのか、リピート延長が PCR の増幅可能範囲を超えるためか良くわからないことが多い。一方、旧来のサザンブロッティング法は、手技が煩雑で時間がかかり、ゲノムサザンの場合は RI を使った方が確実であり、特別な施設が必要で

あるなどの欠点がある。

既に我々はミニゲル電気泳動装置である Mupid-2 と改良したサザンブロッティング法を用いて、簡便で短い時間でゲノムサザンブロッティング法を行い、シャープなバンドを得る方法を開発してきた(特許出願中)。今回上述の二つの方法を組み合わせることで、38 回という比較的短い 12 塩基繰り返し配列延長を、効率よく検出することが出来た。これらの結果より、図に示すようなプロトコールで ULD を疑う症例の遺伝子診断を行えば、短いリピート延長症例を見逃すことなく確実に診断できると考えられた。

E. 結論

1. 短いリピート延長で発症する ULD の日本人症例を報告した。
2. 日本人には短いリピート延長で発症する ULD 症例が見逃されている可能性が考えられ、改良サザンブロッティング法と、Methylation specific PCR 法を用いた ULD 疑い症例の診断のためのプロトコールを提唱した。

参考文献

1. Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, et al. An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit. *J Biochem Biophys Methods*. 2006; 68 :139-143.
2. Laloti MD, Scott HS, Buresi C, et al. Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. *Nature* 1997; 386: 847-851.

3. Lehesjoki AE. Molecular background of progressive myoclonus epilepsy. EMBO J 2003; 22: 3473-3478.

4. Horiuchi H, Osawa M, Furutani R, et al. Polymerase chain reaction-based analysis using deaminated DNA of dodecamer expansions in CSTB, associated with Unverricht-Lundborg myoclonus epilepsy. Genet Test. 2005 ; 9 :328-333.

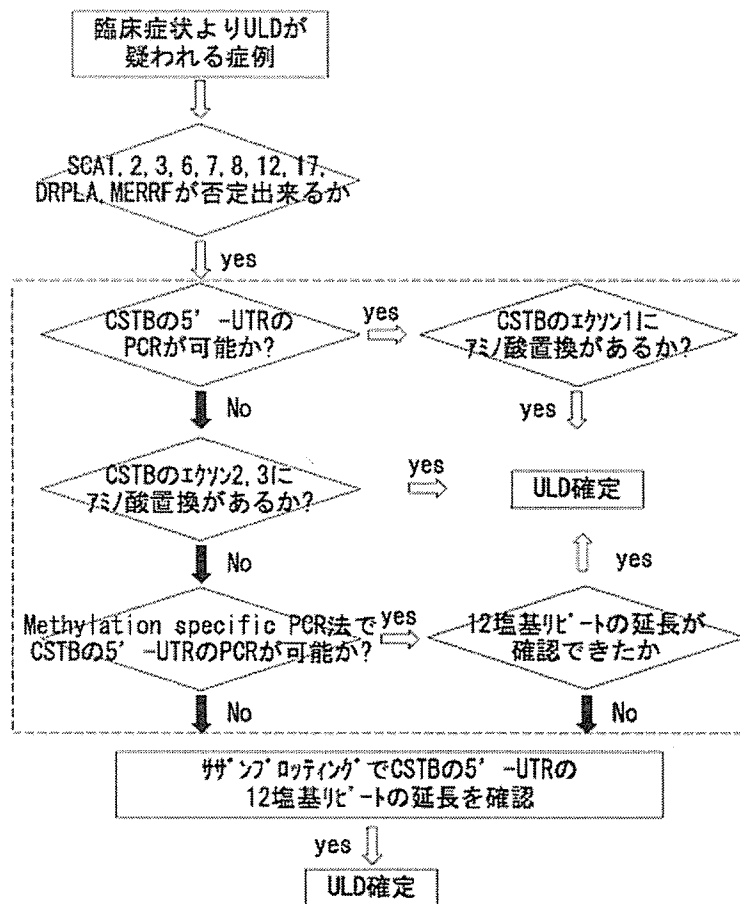
F. 健康危険情報
該当無し

G. 研究発表
論文発表

Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, et al. An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit. J Biochem Biophys Methods. 2006; 68 :139-143.

図1. ULDの遺伝子診断手順のフローチャート

点線部分が今回新たに加わった手順となる



H. 知的財産権の出願・登録状況

出願中

Mupid-2 ミニゲル電気泳動装置を用いたゲ
ノムサザン・ノーザンブロットィング法の
改良（特許出願番号：特願 2006-297806）

厚生労働省科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

本邦における最近の Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の治療の現状

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) と中毒性表皮壊死症 (TEN) はいずれも水疱、表皮剥離、粘膜疹を伴う疾患であるが、近年、重症薬疹のひとつである薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の報告において、SJS または TEN へ移行したと記載された症例が散見されるようになった。そこで、ゲノム解析に先立ち、重症薬疹の臨床型分類をより確実にすべく、これらの症例報告における SJS と TEN および水疱形成を伴った DIHS 症例を詳細に検討した。その結果、臨床的に皮膚の水疱形成や粘膜疹が認められた症例のうち、皮膚粘膜生検の組織所見において多数の表皮細胞または粘膜上皮細胞の apoptosis や表皮全層にわたる壊死組織が認められたもののみを SJS または TEN と診断し、これらの所見を伴わない真皮上層の浮腫が主体の表皮下水疱を認めた症例は DIHS と診断することが適切であると考えられた。よって、後者は TEN または SJS と主治医が診断した場合においても、今回のゲノム解析対象から除くことが適切であると考えられた。

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、準教授）

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) はいずれも粘膜と皮膚に水疱およびびらんを形成する致死的な重症薬疹である。一方、ヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) の再活性化と肝障害などの臓器障害を伴う薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) では、全身の播種状紅斑丘疹を認め、多くは紅皮症となる。薬剤中止後も症状は遷延し、しばしば再燃をくりかえす。近年の DIHS 症例の報告にお

いて、粘膜疹や水疱形成を伴い SJS または TEN へ移行したと記載が散見されるようになった。そこで、ゲノム解析に先立ち、重症薬疹の臨床型分類をより確実にすべく、これらの症例報告における SJS と TEN および水疱や膿疱形成を伴った DIHS 症例を詳細に検討した。

B. 研究方法

対象症例は、2000 年から 2005 年 6 年間ににおける SJS および TEN の本邦報告例で原著論文として報告されている症例を医学中央雑誌より収集した。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症例および最終的表皮剥離面積が 10% を超えている症例は

最終的診断としてはTEN であると考え、TEN の集計に加えた。DIHS は1998年から2005年の8年間に本邦で報告された症例を収集した。DIHS では水疱形成を認め主治医が最終的にSJS またはTEN に移行したと判断したのも、DIHS にいれて解析した。

C. 研究結果

1. 検討した症例はSJS が43例(平均年齢44.8歳)、TEN が54例(平均年齢45.5歳)、DIHS が118例(平均年齢48.6歳)であった。

2. 粘膜疹について

疾患の定義上、SJS では全患者において粘膜疹(口腔口唇、眼、外陰部、肛囲、鼻腔など)がみられた。口唇では壊死性の変化や血痂を伴うびらんなど著しいものが多かった。眼症状では視力障害をはじめとする重症な後遺症を残すものもみられた。TEN ではSJS 進展型では全例に粘膜疹がみられたが、全身の紅皮症から急激に水疱・表皮剥離をきたすびまん性紅斑進展型では必ずしも粘膜疹を認めなかった。これに対して、DIHS では通常は粘膜疹を認めず、口唇の壊死性の変化や血痂を認めた症例もなかったが、軽度の口腔咽頭粘膜の発赤や疼痛は6.8%の患者にみられた。明らかな眼結膜の傷害を認めた症例はなかった。

3. 水疱について

SJS では多形滲出性紅斑上に水疱は必ずしも伴わず、表皮剥離をきたしても体表面積の10%未満である。TEN ではそれ以上の表皮剥離をきたし、重症例ではときに90%を超える剥離をきたす。一方、DIHS では6.5%の患者に水疱がみられた。これらはいずれも強い浮腫をともなった紅斑上の水疱であった。その大部分は四肢、特に前腕であり、SJS やTEN に剥離

が多くみられる体幹では水疱形成はほとんどみられなかった。皮膚生検による病組織学的検討において、SJS、TEN では表皮のapoptosis や全層にわたる壊死、表皮内リンパ球浸潤、表皮下水疱がみられた。これに対して、DIHS では真皮上層から表皮へのリンパ球浸潤はみられるものの表皮のapoptosis はみられないかわずかであり、真皮上層の浮腫が水疱の原因と考えられた。しかしながら、1例は表皮にapoptosis が多発し、水疱が拡大してTEN となったと記載されていた。

4. 膿疱について

通常SJS やTEN では膿疱形成はみられない。高熱とともに膿疱が全身にみられる中毒性の疾患としては急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)が知られている。DIHS では顔面に丘疹と混在して膿疱がみられる例が少なくないが、6.8%の報告に膿疱の記載があり、2例で全身に膿疱が拡大してAGEP となったと報告されていた。

D, E. 考察と結論

SJS、TEN とDIHS の皮疹はこれまで容易に鑑別できるものと考えられていた。しかし、DIHS の症例が蓄積されるにつれて、必ずしも鑑別が容易でない症例が存在し、それらはDIHS の概念が確立される以前はSJS やTEN と診断されていたものと思われる。特に、口腔粘膜疹をみとめる症例はSJS と鑑別を要するが、その際口唇の壊死性病変や眼病変を伴っているものは、SJS の可能性が高い。SJS ではたとえ皮疹は紅色丘疹をわずかに認めるような軽症であっても、同部の皮膚生検によりDIHS ではみられない表皮細胞のapoptosis の多発や基底層の液状変性による表皮下水疱がみられる。また、水疱形成をみる症例では、TEN に進展したようにみえるが、その多くはTEN の特徴的

所見である表皮の壊死による表皮下水疱ではなく真皮上層のつよい浮腫によるものであり、皮膚生検により容易に鑑別される。よって、TEN または SJS と主治医が診断した場合においても、これらの水疱やびらん は DIHS の症状と考え、今回のゲノム解析対象から除くことが適切であると考えられた。しかしながら、DIHS の代表的原因薬剤であるカルバマゼピンなどの抗てんかん薬は SJS や TEN の原因薬剤でもあることから、上記の報告例のように極稀に TEN に進行する DIHS が存在する可能性はあるものと思われる。

AGEP は主として抗菌薬によって発症する高熱と全身の紅斑、膿疱を認める疾患であり、薬剤中止ですみやかに軽快する。組織学的には表皮角層下膿疱を認める。そのため、膿疱を伴う DIHS で発疹学的には AGEP と鑑別がつかない症例においては、HHV-6 (またはサイトメガロウイルス) の再活性化を認め、かつ薬剤 (主として抗てんかん薬) 中止後も症状が遷延化する場合は DIHS と診断するべきと思われる。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表 (平成 18 年度)

1. 論文発表 原著

- 1) Aihara M: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions in Japan, *J Environ Dermatol* 13:72-80, 2006.
- 2) 西 香織、山野朋子、山川有子、相原道子、池澤善郎: イソプロピルアンチピリンによるアナフィラキシーの1例、*皮膚臨床科*, 48: 590-591, 2006.

3) 山野朋子, 山川有子, 相原道子, 池澤善郎: 分子標的治療薬ゲフィチニブおよびイマチニブによる皮膚病変の検討: *臨床皮膚科*, 60:771-775, 2006.

5) 山根裕美子、相原道子、池澤善郎: 本邦における最近6年間の

Stevens-Johnson syndrome と Toxic epidermal necrolysis の治療の現状と死亡例の検討、*日皮会誌* 投稿中

6) Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. 投稿中

総説

1) 池澤善郎: 薬疹. 膠原病・免疫・アレルギー. *内科* 増大号, 97:1242-1244, 2006, 6.

2) 池澤善郎: 薬剤アレルギーのための負荷テスト. *小児内科*, 38:1436-1439, 2006, 8.

3) 相原道子: 最近の薬疹の動向を知る, *Medicina*, 43:1680-1682, 2006.

4) 相原道子: SJS/TEN 2006-予後重症化の因子, *皮膚アレルギーフロンティア*, 4: 79-83, 2006.

5) 相原道子: 薬疹: 最近の進歩、重症薬疹の最近の動向、*日皮会誌* 116: 2147-2150, 2006.

6) 山根裕美子, 池澤善郎: 抗菌薬の皮内テストのエビデンス. *皮膚アレルギーフロンティア*, 4:114-117, 2006, 7.

7) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 薬疹とアレルギー. *臨床看護*, 32:1478-1483, 2006, 9.

著書

1) 池澤善郎: 6. 中毒性表皮壊死融解症 (TEN). A. これだけは知っておくべき薬

疹の基礎知識 1. 薬疹の分類, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める (塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編), 49-53, 文光堂, 東京, 2006.

2) 池澤善郎: ディベート: 抗菌薬の皮内テストの是非, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める (塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編), 115-118, 文光堂, 東京, 2006.

3) 池澤善郎: 重症薬疹の病型・診断・治療. 第10章その他の非腫瘍性皮膚疾患, 皮膚疾患の最新医療 (斎田俊明, 飯塚一, 清水宏, 竹原和彦, 古江増隆, 池田志孝, 石川治, 玉井克人編), 208-212, 先端医療技術研究所, 東京, 2006.

4) 池澤善郎: 106 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. 環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア, 救急・集中治療ガイドライン—最新の診療指針— (岡元和文編), 799-801, 総合医学社, 東京, 2006.

5) 池澤善郎: 1. 薬疹の頻度, 2. 薬疹の臨床, 3. 薬物アレルギー機序と薬疹の発疹型, 4. 薬疹にみる薬物アレルギーの交差反応 コラム1: 重症薬疹とその診断基準 コラム2: 薬疹とウ

イルス感染, とくに伝染性単核球症のアンピシリン疹と drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) について. 薬物アレルギー, 薬物療法学 (石崎高志, 鎌滝哲也, 望月眞弓編), 77-86, 南江堂, (東京), 2006.

6) 山野朋子, 相原道子, 池澤善郎: 3 イレッサR・グリベックRによる薬疹. 薬疹, WHAT'S NEW in 皮膚科学 (宮地良樹編), 64-65, メディカルレビュー社, 東京, 2006.

7) 相原道子: 原因薬剤をどうやってみつけ、どの順にやめる? What new in

皮膚科学, 宮地良樹編, p66-67, メディカルレビュー社, 東京, 2006.

8) 相原道子: 薬疹の治療, 1. 薬疹治療のストラテジー, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める, p137-140, 編集 塩原哲夫他, 文光堂, 東京, 2006.

9) 相原道子: 薬疹の治療, 2. 重症薬疹の対応, 皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める, p141-145, 編集 塩原哲夫他, 文光堂, 東京, 2006.

2. 学会発表

1) Hiroyuki FUJITA, Michiko AIHARA, Naoko INOMATA, Takeshi KANBARA, Hiroyuki OSUNA and Zenro IKEZAWA: Effects of Aspirin on Food Allergy—A retrospective analysis of 32 cases and our latest case report. 2nd

International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.

4) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic epidermal necrolysis (TEN) in Japan from 2000 to 2005. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.

5) Aihara M, Yamane Y, Morita A, Watanabe C, Nakamura K, Ikuzawa Z: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction in Japan.

International symposium of adverse drug reaction (ADR) in Yokohama Yokohama, Feb 9th, 2006

7) 相原道子: 重症薬疹の最近の動向、第105回日本皮膚科学会総会, 京都 2006. 5. 4

8) 相原道子: 重症薬疹の診断と治療、第70回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 弘前 2006. 10. 15

9) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎, :

インターフェロン α 2bとリバビリン併用療法による薬疹の検討 日本アレルギー学会秋季大会, 東京 2006. 11

10) 山根裕美子, 守田亜希子, 渡辺千恵子, 中村和子, 相原道子, 池澤善郎: 本邦における最近6年間のStevens-Johnson syndromeとToxic epidermal necrolysisの臨床的検討 第105回日本皮膚科学会総会, 京都2006. 6

12) 渡辺千恵子, 高橋さなみ, 相原道子, 池澤善郎: インフルエンザワクチンによる薬疹が疑われた2症例. 第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会, 淡路, 2006, 7.

13) 井上雄介, 小岩克至, 小野田雅仁, 相原道子, 池澤善郎: イソソルビドによる多形紅斑型の薬疹の1例. 第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会, 淡路, 2006, 7.

14) 松木美和, 池田信昭, 神林靖子, 櫻井紀子, 西 香織, 山野朋子, 蒲原 毅, 山川有子, 松井矢寿恵, 池澤善郎: フェノバルビタールによる中毒性表皮壊死症の1例. 第36回日本皮膚アレルギー学会総会・第31回日本接触皮膚炎学会総会, 淡路, 2006, 7.

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

厚生労働省科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

重症薬疹の早期診断臨床マーカーと症例集積

分担研究者 松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 教授

研究要旨

国民にとって重大な有害事象である重症薬疹を早期診断する臨床マーカー、ならびに個々の薬剤に対する薬疹の遺伝子マーカーを検討し、薬剤の安全性を評価するシステムの開発が急がれる。今回、Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（TEN）にまとを絞り、早期診断に役立つ臨床マーカーと、遺伝子マーカーを検討するために症例の集積を行うことを目的とした。症例の集積については、日本皮膚科学会に協力を要請し、SJS ならびに TEN の遺伝子マーカーを本研究班が行うことになった。藤田保健衛生大学病院においては、本年度は2例の SJS を経験した。症例1は53歳女性。原因薬剤はロキソプロフェンナトリウムないしはアロプリノール。症例2は54歳男性。原因薬剤はカルバマゼピン。いずれも早期に診断し、症例1はγグロブリンとプレドニゾロンで、症例2はステロイドパルス療法により後遺症を遺さず改善した。

研究協力者

矢上晶子（藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 講師）、安部正通（同、助手）

B.) 研究目的

重症薬疹を早期診断する臨床マーカーは重篤な副作用を可及的早期に防ぐために重要である。さらに、これらの重症薬疹の発生を予防するためには、薬疹のタイプ別、個々の薬剤に対するアレルギーの遺伝子マーカーを検討し、薬剤使用に伴う安全性を評価するシステムの開発が急がれる。本研究では、重症薬疹のなかで視力障害を後遺症とする、Stevens-Johnson 症候群（SJS）と中毒性表皮壊死症（TEN）にまとを絞り、これらの早期診断に役立つ臨床マーカーを検討すること、ま

た遺伝子マーカーを検討するために症例の集積を行うことを目的とした。

B. 研究方法

本年度は、日本皮膚科学会および関連する学会と連携し症例の集積方法を確認した。

藤田保健衛生大学病院における SJS および TEN の症例について本年度の症例を登録し遺伝子マーカーの検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、倫理委員会の承認を受けて実施した。被験者は十分な説明を受け、文書による同意を得た。

C. 研究結果

1. 症例の集積については、日本皮膚科学会に協力を要請し、SJS ならびに TEN

の遺伝子マーカーを本研究班が行うことになった。

- 藤田保健衛生大学病院においては、本年度は2例のSJSを経験した。症例1は53歳女性。既往歴に心肥大、喘息。HTLV-1抗体陽性。皮疹発症の6日前に感冒と高尿酸血症のために、クラリスロマイシン、アロプリノール内服開始し、手掌に痒みが出現し中止。その11日後夕方から発熱、咽頭痛が出現しロキソプロフェンナトリウムを内服し、翌日皮疹拡大、発熱、咽頭痛が増悪し、眼球結膜充血、口腔粘膜はびらん、全身に非典型的多形紅斑出現。皮膚生検組織では、基底層に液状変性、satellite cell necrosisが存在。パッチテストでは両薬剤とオキシプリノールは陰性。DLSTでロキソプロフェンナトリウム強陽性、オキシプリノール陽性。原因薬剤はロキソプロフェンナトリウムないしはアロプリノールと推定。再投与試験は行っていない。症例2は54歳男性。原疾患は多発性硬化症。カルバマゼピン内服開始35日後に発熱、口腔粘膜びらん、眼球結膜充血、非典型的多形紅斑出現。皮膚生検組織では、基底層に液状変性、satellite cell necrosisが存在。カルバマゼピンのパッチテスト、DLSTともに陰性。再投与試験は行っていない。いずれも早期にSJSと診断し、症例1はγグロブリンとプレドニゾロンで3週後に略治退院、症例2はステロイドパルス療法により略治し3週後に退院した。視力障害の後遺症は生じていない。研究班において遺伝子マーカーを検討中。

D, E. 考察と結論

SJS、TENは重症薬疹のなかでは、Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)に比較して頻度の低

い薬疹である。年間100万人に $1\sim 6$ 人の割合で発症すると考えられている。今後、自験例について、新規発症例を検討すると同時に、過去に遡って協力してもらえる患者に研究参加を依頼する。さらに、日本皮膚科学会に協力を要請し、SJS、TENの症例を集積することが必要であり、その他の関連学会とも連携して症例数を集積する予定である。

SJS、TENの早期臨床マーカーとしては、医薬品服用後の 38°C 以上の発熱、眼の充血、めやに（眼分泌物）、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部糜爛、咽頭痛、紅斑であるとされている。今回の2例においても 38°C 以上の発熱、眼の充血、口唇糜爛、咽頭痛と紅斑が認められた。皮疹の特徴と組織学的所見がDIHSとの鑑別に役立つとされており、その点を本年の2症例でも確認した。なお、原因薬の確定方法は未だ標準化されておらず、自験例の症例1では、ロキソプロフェンナトリウム、アロプリノールの代謝物であるオキシプリノールの両者なのか、あるいは一方なのか、可能性は3つ存在する。これを確認するには再投与試験が必要であるが、後遺症を遺す薬疹であるだけに、実際には行えていない。症例2についても臨床経過からはカルバマゼピンが原因と考えられるが、皮膚テストならびにDLSTは陰性であり、確定診断には至っていない。今後、診断にいたるより安全で標準化された方法を開発する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成18年度）

松永佳世子：薬疹のパッチテストでの注意点、皮膚科診療プラクティス 19

薬疹を極める, p113-114, 編集 塩原
哲夫他, 文光堂, 東京, 2006.

厚生労働科学研究費補助金(萌芽的先端医療技術推進研究事業)
分担研究報告書

カルバマゼピンによる重症薬疹の HLA 型解析及びタイピング検査法の開発

分担研究者 村松正明 東京医科歯科大学・難治疾患研究所分子疫学講座教授

研究要旨:

カルバマゼピンによって重症薬疹を発症した症例を Case 群とし、カルバマゼピンを3ヶ月以上投与して副作用がなかった症例を Control 群として、HLA-A,B,C,DR の Genotyping を行ったところ、SJS の症例数は2例と少ないものの、HLA-B1502 はみられなかった。HLA-B1502 は重症薬疹のマーカールにはなりえないことが明らかにされた。

また、症例登録及び診療情報の研究班院内での共有化をすすめるために、UMIN-INDICE を利用した患者登録を構築した。

協力研究者

柏木麻理子 東京医科歯科大学・難治疾患研究所分子疫学講座

A. 研究目的

薬物による重篤な副作用のひとつに重症薬疹 [薬剤性過敏症症候群(DIHS)、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死(TEN)がある。重症薬疹は、発症率は低い、80%以上の医薬品で発症することが指摘されており、SJS と TEN だけでも年間 300 例以上の副作用報告がある。重症薬疹は重篤な場合には死に至り、また、眼や肺に重い後遺症が残ることがある。本研究では、重症薬疹回避のための薬物治療の個別化及び患者の QOL の向上を目的に、重症薬疹を発症しやすい遺伝子マーカーを検出する手法を確立し、また、後遺症を軽減するための早期診断法及び治療法の確立を行う。手法としては、重症薬疹を引き起こす頻度の高いカルバマゼピン(以下、CBZ)を対象としてケース・コントロール研究を行う。

B. 研究方法

CBZ によって重症薬疹を発症した症例を Case 群とし、カルバマゼピンを3ヶ月以上投与して副作用がなかった症例を Control 群とし、それぞれ同意が得られた被験者から採血し、HLA-A,B,C,DR の Genotyping を行った。測定は PCR-SSP 法で行った。

(倫理面への配慮)

本試験は実施施設の倫理委員会の承認を受け、実施した。被験者は十分な説明を受け文書による同意を得ることとした。

C. 研究結果

SJS および TEN 以外の薬疹の報告がほとんどであり、SJS または TEN を発症した症例に限ると症例の集積が非常に少なく結論づけるのは困難である。しかし、SJS とされる 2 例を含め、HLA-B1502 はみられなかった。また現在の段階でアリル頻度に Case 群と Control 群で一定の傾向はみられていない。

また、本年度は研究の初年度にあたるので、症

例登録及び診療情報の研究班院内での共有化をすすめるために、UMIN-INDICE を利用した患者登録を構築した。

D. 考察

台湾人での研究で、CBZ により SJS を発症した症例では HLA-1502 がすべての症例で認められたという報告があるが、本研究で集積されている症例のうち HLA-1502 の報告はなかった。日本人では HLA-B1502 のアリル頻度は非常に低く、台湾人のアリル頻度と異なることも予想される。別マーカーの探索が望まれる。

E. 結論

CBZ による重症薬疹症例の HLA Genotyping を行ったが、Case 群に特異的にみられるアリルはなく、台湾人で認められた HLA-B1502 の報告もなかった。SJS および TEN に限ると症例が少なく、明確な結論は困難である。さらなる症例の収集が必要であるが、HLA-B1502 は重症薬疹のマーカーにはなりえないことが明らかにされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得:

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群の H L A 解析

分担研究者 木下 茂 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 教授

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群（S J S）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。本研究では眼合併症を伴った S J S 患者を対象に患者 H L A を解析した。その結果 S J S 患者では、健康な非発症成人に比べて H L A - A * 0 2 0 6 が有意に高頻度で認められた。このことより、S J S 発症に患者素因が関与する可能性が高いと考えられた。

協力研究者
外園 千恵 京都府立医科大学 視覚機能再生外科学 講師
上田真由美 京都府立医科大学 眼科学

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群（S J S）と中毒性表皮壊死症（TEN）は 50%以上で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。S J S の H L A については幾つかの報告があるが、日本人における S J S を対象に H L A を解析した報告はない。そこで今回、S J S を発症した日本人を対象に H L A 解析を行った。

B. 研究方法

眼科に通院する S J S 患者 40 例を対象とし、東京都赤十字血液センターで採

取された日本人 113 名の血液を対照として用いた。末梢血から DNA を採取、PCR-SSO 法を用いて H L A class I - A , B , C について 4 桁レベルの解析を行い、遺伝子頻度 (gene frequency: GF) と保持者頻度 (carrier frequency: CF) を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、倫理委員会の承認を受けて実施した。被験者は十分な説明を受け、文書による同意を得た。

C. 研究結果

H L A - A について A 0 2 0 6 が、control (GF: 8.4%, CF: 15.0%) と比較して S J S (GF: 26.3%, CF: 47.5%) で有意に増加していた (p; GF: $p < 0.00005$, CF: $p < 0.00005$, オッズ比; GF: 3.9, CF: 5.1)。また、A 1 1 0 1 が control (GF: 11.5%, CF:

20.4%)と比較してSJS(GF: 1.25%, CF: 2.5%)で有意に減少していた(p; GF: p<0.01, CF: p<0.01, オッズ比; GF: 0.1, CF: 0.1)。HLA-Bについては、両群で明かな差を認めなかった。HLA-Cについては、C0304がcontrol(GF: 12.4%, CF: 23.0%)と比較してSJS(GF: 22.5%, CF: 42.5%)で有意に(増加していたp; GF: p<0.05, CF: p<0.05, オッズ比; GF: 2.1, CF: 2.5)。

D. 考察

HLAクラスIのうちA0206ならびにC0304がSJS発症のしやすさと関連し、A1101が発症のしにくさと関連する可能性が高い。今回の結果が欧米や台湾から報告された結果とは異なることより、日本人SJSにおけるさらなるHLA解析が必要である。

E. 結論

なし

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (平成18年度)

論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the

Japanese. Am J Ophthalmol, 143:367-8, 2007

2. Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S: A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. Ophthalmology, in press.

著書

外園千恵:薬疹と眼障害,皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める, p259-263,編集 塩原哲夫他,文光堂,東京,2006.

学会発表

1. 外園千恵, 小泉範子, 上田真由美, 東原尚代, 稲富勉, 横井則彦, 山田昌和, 海道美奈子, 村戸ドール, 坪田一男, 木下茂:慢性期Stevens-Johnson 症候群患者の視力と前眼部所見. 第30回角膜カンファレンス, 東京, 2006. 2. 9.
2. 荒木やよい, 稲富勉, 外園千恵, 木下茂:Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の初期治療の検討. 第30回角膜カンファレンス, 東京, 2006. 2. 9.
3. 外園千恵, 木下茂, 白方裕司, 橋本公二:Stevens-Johnson 症候群

および TEN の診断基準と眼所見.
第 40 回日本眼炎症学会, 米子,
2006. 7. 8.

視力予後. 第 60 回日本臨床眼科学
会, 京都, 2006. 10. 6.

4. 上田真由美, 外園千恵, 屋部登志
雄, 徳永勝士, 木下茂: 日本にお
ける Stevens-Johnson 症候群の
HLA 解析. 第 60 回日本臨床眼科学
会, 京都, 2006. 10. 6.
5. 外園千恵, 上田真由美, 小泉範子,
日比野佐和子, 稲富勉, 木下茂:
Stevens-Johnson 症候群の病歴と

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池澤善郎	6. 中毒性表皮壊死融解症(TEN). A. これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識 1. 薬疹の分類	塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	49-53
池澤善郎	抗菌薬の皮内テストの是非	塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	115-118
池澤善郎	重症薬疹の病型・診断・治療. 第10章その他の非腫瘍性皮膚疾患	斎田俊明, 飯塚 一, 清水 宏, 竹原和彦, 古江増隆, 池田志孝, 石川 治, 玉井克人	皮膚疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2006	208-212
池澤善郎	106 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. 環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア	岡元和文	救急・集中治療ガイドラインー最新の診療指針	総合医学社	東京	2006	799-801
池澤善郎	1. 薬疹の頻度, 2. 薬疹の臨床, 3. 薬物アレルギー機序と薬疹の発疹型, 4. 薬疹にみる薬物アレルギーの交差反応 コラム1: 重症薬疹とその診断基準 コラム2: 薬疹とウイルス感染, とくに伝染性単核球症のアンピシリン疹と drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) につ	石崎高志, 鎌滝哲也, 望月眞弓	薬物アレルギーー, 薬物療法学	南江堂	東京	2006	77-86

	いて						
山野 朋子, 相原道子, 池澤善郎	3 イレッサ R・グリベック R による薬疹	宮地良樹	薬疹, WHAT'S NEW in 皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	2006	64-65
相原道子	原因薬剤をどうやってみつけ、どの順にやめる?	宮地良樹	薬疹, WHAT'S NEW in 皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	2006	66-67
相原道子	薬疹の治療, 1. 薬疹治療のストラテジー	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	137-140
相原道子	薬疹の治療, 2. 重症薬疹の対応	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	141-145
松永佳世子	薬疹のパッチテストでの注意点	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	113-114
外園千恵	薬疹と眼障害	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	259-263

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukitoshi Takahashi, Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Jiro Shimomura, Etsuko Yamasaki, Tatsuya Kudo, Katsuyuki Fukushima,	Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I	Clinical & Developmental Immunology	13	381-387	2006

Hitoshi Osaka, Noriyuki Akasaka, Atsushi Imamura, Shinji Yamada, Naomi Kondo, Tateki Fujiwara					
Yukitoshi Takahashi	Infections as causative factors of epilepsy	Future Neurology	1	291-302	2006
高橋幸利	知っておきたい頻用薬の上手 な使い方、抗てんかん薬	医事新報	印刷中		
高橋幸利、西村成子、 角替央野、大谷英 之、四家達彦、二階 堂弘輝、小田望、江 川潔、池田浩子	自己免疫反応から見たてんか ん予防・治療の可能性	臨床精神薬理	印刷中		
高橋幸利	てんかんの免疫分子病態	Medical Science Digest	印刷中		
Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, et al.	An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit	J Biochem Biophys Methods	68	139-143	2006
Aihara M	Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions in Japan	J Environ Dermatol	13	72-80	2006
西 香織、山野朋子、 山川有子、相原道子、 池澤善郎	イソプロピルアンチピリンに よるアナフィラキシーの1例	皮膚臨床科	48	590-591	2006
山野朋子、山川有子、 相原道子、池澤善郎	分子標的治療薬ゲフィチニブ およびイマチニブによる皮膚 病変の検討	臨床皮膚科	60	771-775	2006
山根裕美子、相原道 子、池澤善郎	本邦における最近 6 年間の Stevens-Johnson syndrome と Toxic epidermal necrolysis の治療の現状と死亡例の検討	日皮会誌	投稿中		
Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa	Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006		投稿中		
池澤善郎	薬疹	膠原病・免疫・ア	97	1242-1244	2006