

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鹿庭 なほ子

平成19 (2008) 年 4月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究	-----	1
鹿庭 なほ子		
II. 分担研究報告		
1. 症例集積のための基盤整備及び症例集積	-----	15
鹿庭 なほ子、小菅 治彦		
2. 重症薬疹患者の網羅的遺伝子多型解析	-----	23
頭金 正博、黒瀬 光一		
3. 抗てんかん薬以外の薬剤による重症薬疹の患者のHLA型解析	-----	31
斎藤 嘉朗		
4. 抗てんかん薬による重症薬疹の患者及び対照群に係わるHLA型に関する研究	-----	37
高橋 幸利		
5. 症例集積及びActivin A受容体1(ACVR1)に新規アミノ酸置換を認めた進行性 化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症; FOP)症例のACVR1遺伝子解	-----	43
古谷 博和		
6. 患者登録に際しての重症薬疹の診断及び症例集積	-----	47
松永 佳世子		
7. 重症薬疹の治療と予後に関する検討 —当科2施設におけるSJSおよびTEN 46例の検討	-----	51
池澤 善郎		
8. カ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に関する研究	-----	59
村松 正明		
9. 眼障害を伴うStevens-Johnson症候群のHLA解析に関する研究	-----	61
木下 茂		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	65
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	69

I. 総括研究報告

重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

主任研究者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部室長

研究要旨 薬物による重篤な副作用のひとつであるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死(TEN)の発症と関連する遺伝子マーカーをケース・コントロール研究により同定し、同マーカーの検出キットを開発する研究を昨年度に引き続き行っている。

ケース群として、分担研究者の所属する医療機関を通じて、また、日本製薬団体連合会の協力を得て、全国で発症する新規のSJS/TEN症例の集積システムにより、2008年2月10日までに新規薬疹症例90例を集積した。本研究班の専門医により61例が本研究班の解析対象であるSJS又はTENと診断されUMIN-INDICEに登録された。また、コントロール群としては、薬物を服用して重篤な薬疹を発症しなかった患者22例及び健常成人200例のDNAを集積した。

SJS/TENの発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究においては、UMIN-INDICEに登録された症例を対象としたケース・コントロール研究では、ターゲット遺伝子としてHLAクラスI遺伝子及びHLAクラスIIの遺伝子多型を、またDNAマイクロアレイ（約26万SNPs）を用いた網羅的な遺伝子多型解析を行った。HLAの解析では、SJS/TEN57症例の測定が終了し、ケース群と日本人母集団値との間で頻度差が大きい数種のHLA型が見いだされたが、検定の多重性の補正後には有意差は消失した。また、SJS/TEN35例及び対照群健常者25例について、DNAマイクロアレイのタイピングが終了し、SJS/TENの発症と関連する候補SNPsが複数個見いだされた。今後更に症例を追加すると共に、服用薬剤別に解析を行うなどして、SJS/TENの発症と関連するマーカーを探索する必要があると示唆された。なお、必ずしも当研究班の専門医の診断を得ていない症例を含む、カルバマゼピン服用後に発症した薬疹症例の解析も実施された。軽症薬疹症例10症例、及び、重症薬疹症例5例についての解析では、重症例と軽症例とでは、オッズ比が高いHLAのタイプが異なることが示唆された。また、入院加療が必要であった重症薬疹患者22例を対象とした解析においては、台湾人でSJS/TENの発症との関連が認められたHLA-B*1502は検出されなかった。一方、京都府立医科大学・眼科を受診した眼合併症を伴うSJS/TEN患者を対象としたケース・コントロール研究では、SJS/TEN患者と健常人の間では、TLR3の2つのSNPsのアレル頻度に有意な差を認め（それぞれオッズ比4.5および2.2）、また、IL4RのGln(A)551Arg(G)に有意な差を認めた。これらの遺伝子多型が発症に関与する可能性が示唆され、自然免疫応答が発症に関与する可能性が高いことが示唆された。

皮膚科の分担研究者によって、SJS/TENの原因薬剤、臨床的特徴および治療法などについて検討が行われた。ひとつは、2000年から2007年の8年間に横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科2施設で経験したSJS27例とTEN19例を対象に行われた調査で、原因薬剤、治療法、死亡原因等が明らかにされた。調査結果より、適切なステロイド薬の投与はSJSおよびTENに有効な治療法であり、死亡率を低下させ予後を改善させうる可能性が示唆された。一方、藤田保

健衛生大学病院においては、平成 19 年度は SJS 確定例 3 例、疑い例 2 例を経験したが、いずれも皮疹発症当日から 3 日以内の早期診断、被疑薬の投与中止、治療の開始により、全例後遺症を遺さず改善した。

この他に、重症薬疹のバイオマーカーを検索する SNPs 解析手技を応用して、進行性骨化性線維異形成症を対象に activin A 受容体 1(ACVR1)の SNP を検討し、新規の原因 SNP を見出した。

分担研究者

頭金正博 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部室長

黒瀬光一 同・医薬安全科学部主任研究官

斎藤嘉朗 同・機能生化学部室長

高橋幸利 独立行政法人国立病院機構・静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

古谷博和 国立病院機構大牟田病院・神経・筋センター、神経内科部長

松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教室教授

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室教授

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

小菅治彦 練馬総合病院皮膚科医長

木下 茂 京都府立医科大学視覚機能再生外科学教授

協力研究者

長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

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准教授

池田浩子 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

安部正通 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学教室助教授

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

宋イシューアン 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学講座

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

古江増隆 九州大学医学部皮膚科学教室教授

高原正和 同助教授・病棟医長

鎌谷直之 東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター所長・教授

澤田純一 国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部部長

前川京子 国立医薬品食品衛生研究所・機能生化学部主任研究官

山崎悦子 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

久保田裕子 同上

高橋宏佳 同上

美根 潤 同上

大谷早苗 同上

今井克美 同上

大谷英之 同上

四家達彦 同上

池添浩二 国立病院機構 大牟田病院 神経・筋センター 神経内科

服巻保幸 九州大学生体防御医学研究所遺伝情報実験センターゲノム機能学

吉良潤一 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科学

藤井直樹 国立病院機構 大牟田病院 神経・筋センター 神経内科

山根裕美子 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

薬物による重篤な副作用のひとつにスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死(TEN)があり、重篤な場合には死に至り、回復後も眼や気道に重い後遺症が残り、その後の QOL が著しく低下することがある。重症薬疹は、発症率こそ低い、100 以上の医薬品で発症することが指摘されており、日本では、SJS と TEN で年間 400 例以上の副作用報告がある（医薬品・医療機器等安全性情報 No.218（独立行政法人医薬品医療機器総合機構））。そのために、重症薬疹を発症しやすい体質を検出する方法を確立して、当該医薬品の投与を回避することにより発症を未然に防ぐことができれば、医薬品の安全な使用につながり临床上非常に有益である。

近年の漢民族を対象にしたカルバマゼピンやアロプリノールが原因で発症した重症薬疹の研究では、オッズ比が非常に高い遺伝子マーカーとして HLA-B*1502 及び HLA-B*5801 が検出された（Chung WH et al., Nature, 428, 486 (2004)、Hung SI et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 4134-4139 (2005)）。これに基づき、米国では、カルバマゼピンの添付文書が改訂され、祖先が中国系の患者に初めてカルバマゼピンを投与する場合には、HLA-B*1502 の有無を試験することが義務づけられるようになった。しかし、ヨーロッパ人では、カルバマゼピンで発症した SJS/TEN の患者からは、このマーカーは検出されなかった（Lonjou et al., Pharmacogenomics J, 6, 265-8, (2006)）。また、これらのマーカーの日本人における発現頻度は非常に低いと言われている。以上より、重篤な副作用を回避できる個別化医療への応用を目指して、日本人を対象とした研究で、SJS/TEN の発症と関連する日本人に有用な遺伝子マーカーを早急に探索することが必要である。

本研究では、ケース・コントロール研究により、日本人の患者を対象として、重症薬疹を発症しやすい体質や視力障害と関連する遺伝子マーカーを

探索し、また、有用なマーカーを用いた重症薬疹を発症しやすい体質等の検出方法を検討することとした。

本年度は、昨年度に引き続き症例の集積を集中的に行い、また、HLA 解析及びマイクロアレイ解析を行って、SJS/TEN の発症と関連する遺伝子マーカーの探索を開始した。また、眼合併症を伴った SJS/TEN の症例について、昨年度に引き続き関連する遺伝子マーカーの探索を行った。

B. 研究方法

(1) ターゲット遺伝子のタイピング

遺伝子のタイピングは、末梢血より抽出した DNA を用いた。カルバマゼピンを原因被疑薬とする症例とその対照群の解析では PCR-SSP(sequence specific primers)法又は PCR-SBT (PCR-sequencing based typing)法で、それ以外の薬物を原因被疑薬とする症例では PCR-SBT 法で、HLA-A、-B、-C 及び-DRB1 のタイピングを行った。眼合併症を伴う症例においては、患者 57 名とその対照群 160 名（健常日本人）を対象に、TLR3 の 7 つの SNPs を、また、患者 70 名と健常人 160 名を対象に、IL4R の 3 つの SNPs (Ile50Val, Ser478Pro, Gln551Arg) を、ダイレクトシーケンス法にて解析した。

(2) DNA マイクロアレイによる解析

GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Array の測定は、全て Affymetrix 社が作成したプロトコールに従った。使用した機器は、GeneChip® Fluidics Station 450、GeneChip® Hybridization Oven 640、GeneChip® Scanner 3000 7G で、測定機器の制御には GeneChip® Operating Software (GCOS) 1.4 client を、遺伝子型の決定には GeneChip® Genotyping Analysis Software (GTYPE) 4.1 を用いた。GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Array から得られた遺伝子多型に関するデータは、統計

計算ソフトウェア R および関連解析ソフト GQuest ((株) スタージェン) を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に基づいて実施している。全ての主任・分担研究者は、所属する機関の倫理委員会より承認を得て、研究を開始した。試料及び個人情報、連結可能匿名化して研究者に提供されるので、本研究から個人情報が遺漏する恐れはなかった。

C. 研究結果

(1) 新規症例集積状況

本研究班では、分担研究者の所属する医療機関で症例を集積すると共に、全国で発症する新規の SJS/TEN の症例を把握し、研究へ登録するための症例集積システム (NIHS 症例集積システム) を構築して、症例を集積している。2008 年 2 月 10 日までに、NIHS 症例集積システムにより 45 例、分担研究者の医療機関の症例が 37 例登録され、またその他の協力者による症例が 8 例登録された。集積した症例は、ケースカードに基づいて、専門医 (協力研究者の相原道子準教授及び分担研究者の松永佳世子教授) が副作用名を診断した。2008 年 2 月末現在、90 例中 61 例が本研究の解析対象である SJS 又は TEN と診断された。

2008 年 2 月末までに HLA 解析を終了した 57 症例において多く処方されていた医薬品は、アロプリノールの 9 例、ロキソプロフェンの 11 例、クラリスロマイシンの 7 例、カルバマゼピンの 5 例などである。

コントロール群については、カルバマゼピン、アロプリノール、ロキソプロフェン又はクラリスロマイシンを 3 ヶ月以上服用しても重症薬疹を発症しなかった症例 22 例、東京女子医大膠原病リウマチ痛風センターの鎌谷 直之先生よりご提供頂

いた健常成人 200 名の DNA を集積した。後者は、DNA マイクロアレイを用いた解析において、健常人コントロール群として使用する。

(2) ターゲット遺伝子の多型解析の結果

2-1 HLA 遺伝子

当研究班の専門医が確定診断した症例の解析

抗てんかん薬以外の薬剤によると考えられる SJS/TEN と診断されたケース群 43 検体を含む 57 検体について、HLA-A、-B、-C 及び-DRB1 を解析し、ケース群におけるアレル頻度をデータベースにおける日本人健常人における頻度と比較した。なお、原因薬剤の種類が多岐にわたっているため、本年度は薬剤毎に分類せず解析を行った。なお、特許出願等のため、具体的な HLA 型名は伏せて記載する。

HLA-A については、2 つのアレルにおいて、ケース群とコントロール群との間で頻度差を認めた ($p=0.025$ と $p=0.044$)。HLA-B については、1 種類のタイプが、オッズ比 7.63、 $p=0.0028$ で頻度差が認められた。HLA-Cw については、HLA-B と連鎖しているアレルを除くと、1 種類のアレルにおいて $p=0.025$ で頻度差が認められた。HLA-DRB1 については、1 種類のアレルが $p=0.025$ で頻度差が認められた。いずれのアレルも、多重性の補正後は有意な差は消失した。

今後更に症例を追加すると共に、服用薬剤別に解析を行うなどして、SJS/TEN の発症と関連するマーカーを探索する必要が示唆された。

カルバマゼピン服用重症及び軽症薬疹症例の解析

精神科領域においてカルバマゼピンにより薬疹を発症した患者を、臨床症状から、皮膚症状のみから発熱までを伴う軽症薬疹群 10 症例と、SJS、TEN、薬剤性過敏症症候群 (DIHS) などの重症薬疹群 5 例に分類し、薬疹の発病マーカーを明らかにする目的で、HLA-class I を検索した。

日本人の母集団におけるアレル頻度に比較し、

軽症薬疹症例で相対危険度が高いアレルは、HLA-A*2603 及び HLA-B*4601 で、それぞれオッズ比は 4.35 及び 3.18 であった。一方、日本人での発現頻度が高いのに軽症薬疹症例で見られないものは HLA-A*0201、HLA-A*2601、HLA-B*4403 であった。重症薬疹症例においては、HLA-B*1518 及び HLA-B*5901 のアレル頻度が日本人の母集団におけるよりも高く、それぞれオッズ比は 11.00 及び 9.70 であり、また、HLA-C*0704 及び HLA-C*1502 のオッズ比も 10.74 及び 5.18 と高かった。軽症薬疹と重症薬疹で比較すると、オッズ比の高い HLA-class I のハプロタイプは、HLA-A、B、C ともまったく異なり、また、オッズ比も重症薬疹で高値であった。

入院加療を要したカルバマゼピン誘因性重症薬疹症例の解析

カルバマゼピンによって入院加療が必要であったケースを重症薬疹として発症例を収集したところ、22 例のケース群を得、HLA-A,B,C,DR のタイピングを行い、既報の日本人の HLA アレル頻度を用いて比較検討した。なお、解析対象は、SJS および TEN 以外の薬疹の報告がほとんどであった。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が、SJS とされる 2 例を含め、HLA-B*1502 は検出されなかった。また他のアレルに関しては、HLA-B では B*3902 および HLA-A では A*3101 が発症者で多いことが見いだされた。

2-2 眼合併症を伴う SJS 症例の解析

SJS/TEN 患者 57 名と健常人 160 名を対象とした比較検討では、TLR3 の 7 つの SNPs のうち、エキソン 2 に存在する IMS-JST130849G/T とエキソン 4 に存在する IMS-JST130843G/A の 2 つについて、アレル頻度に有意な差を認めた(それぞれ $p=0.001$, オッズ比 4.5 および $p=0.046$, オッズ比 2.2)。また、患者 70 名と健常人 160 名を対象

とした検討では、IL4R の 3 つの SNPs のうち Gln(A)551Arg(G)に有意な差を認めた(AvsG $p < 0.005$ OR 3.4 AAvsAG+GG $p < 0.005$ OR 3.5)。

これらの遺伝子多型が発症に関与する可能性が示唆され、自然免疫応答が発症に関与する可能性が高いことが示唆された。

(3) 網羅的遺伝子多型解析の結果

当研究班の専門医により SJS/TEN と確定された被験者 35 名、対照群としての健常人 25 名のゲノム DNA を測定に供し、GeneChip® Human Mapping 250K Nsp Array を用いて、網羅的に遺伝子多型解析を行った。Bayesian Robust Linear Model with Mahlonobis distance classifier (BRLMM) 法を用いて遺伝子型を決定したところ、全被験者について 93.5%以上の call rate が得られた。call rate が 90%以下であった SNP、monomorphic なマーカー、及び、コントロール群においてハーディー・ワインベルクの平衡に従っていない ($p=0.05$ で検定) と考えられたマーカーは解析対象から除外した。解析は、全症例及び服用者数が多かった非ステロイド消炎鎮痛剤 (NSAIDs) 服用症例について、健常人をコントロール群として、優性遺伝モード、劣性遺伝モード、遺伝子型モード、アレルモードで検定を行い、また、遺伝子型の違いが表現型に及ぼす影響の傾向性の違いを検討するためのコクラン・アーミテージ検定法を用いた検討も行った。log₁₀-p value plot から設定した p 値により、多重性を調整した後も有意となる SJS/TEN の発症と関連する SNPs の候補が複数個見いだされた。なお、今回の検体数では検出力が低かったため、今後、検体数が増加するに従い SJS/TEN の発症と関連する SNP が検出できるものと期待される。

(4) 重症薬疹の治療と予後に関する検討

2000 年から 2007 年の 8 年間に横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科 2 施設で経験

した SJS 27 例（平均 57.3 歳、男性 10 例、女性 17 例）と TEN 19 例（平均 53.2 歳、男性 8 例、女性 11 例）についてその臨床的特徴および治療法について検討した。SJS、TEN の原因としてはウイルス感染が原因と考えられた SJS の 3 例（11.1%）を除くすべての症例で薬剤の関与が疑われた。原因薬剤は、SJS では抗痙攣薬（20.0%）が最も多く、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬（NSAIDs）および感冒薬（10.0%）が 2 番目に多かった。TEN では抗菌薬（15.8%）が最も多く、続いて NSAIDs および感冒薬（10.5%）と抗痙攣薬（10.5%）が並んで多かった。TEN 症例の最大表皮剥離面積は平均 51.2%（10-100%）であった。治療としては、発症時より MRSA 肺炎を合併していた TEN の 1 例を除き全例でステロイド薬の全身投与が行われた。ステロイドパルス療法が選択された症例は SJS の 8 例（33.3%）、TEN の 9 例（42.1%）であり、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が併用された症例は SJS で 3 例（11.1%）、TEN で 8 例（42.1%）あった。死亡率は SJS が 3.7%（1 例）、TEN が 21.1%（4 例）であった。SJS の死亡例はステロイド薬単独で治療されていたが、皮疹出現後 32 日目に急性呼吸障害のため死亡した。TEN の死亡例 4 例中 3 例はステロイド薬単独またはステロイド薬および免疫グロブリン大量療法により治療されたが、敗血症を合併し死亡した。死亡した TEN 4 例の平均 SCORTEN 値は 3.75 であった。感染症管理の難しさが浮き彫りとなったが、適切なステロイド薬の投与は SJS および TEN に有効な治療法であり、死亡率を低下させ予後を改善させうる可能性が示唆された。

(5) ケースレポート

藤田保健衛生大学病院においては、平成 19 年度に 3 例の SJS 確実例と 2 例の疑い例を経験した。

症例 1 は、糖尿病とてんかんの既往歴のある 47 歳男性。発症前に処方されていた薬剤は、ラマト

ロバン、ベタメタゾン、マレイン酸クロルフェニラミンの内服、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、塩酸レボカバチン点眼液である。症例 2 は、初診の 9 カ月前より感染症の治療を行っていた 57 歳男性。発症前に投与された薬剤は、アモキシシリン、塩酸ミノサイクリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムである。症例 3 は、既往歴がうつ病の 18 歳女性。発症前の処方薬は、アモキサピン、マレイン酸イルソグラジン、フルジアゼパム、マレイン酸フルボキサミン、カドララジン、フルニトラゼパム、フマル酸クエチアピン、アルプラゾラムである。症例 4 は、双極性障害のために初診の 10 日前よりカルバマゼピンを処方された 65 歳女性。症例 5 は、心房細動の既往歴のある 53 歳女性でベラパミルを服用していた。

いずれの症例も、入院当日よりプレドニゾン及びγグロブリン 5g × 3 日間で治療を開始、後遺症を残さずに治癒した。症例 1~3 は、38℃以上の発熱、口腔内びらん、眼球結膜充血、皮膚病理組織学的所見により基底層に液状変性、表皮肥厚、表皮内へのリンパ球浸潤、アポトーシス等の典型的症状より SJS と確定できた。症例 4 及び 5 は、38℃以上の発熱がなく典型例ではないが、早期の介入により軽症に止まった SJS の可能性が大きい。なお、症例 4 でカルバマゼピンの DLST が陽性になった以外は、今のところ、被疑薬は特定できていない。

(6) 進行性化骨性筋炎の発症と関連する遺伝子多型

重症薬疹のバイオマーカーを検索する SNPs 解析手技を応用して、進行性化骨性筋炎（進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva : FOP））における activin A 受容体 1 (ACVR1) の SNP を検討した。FOP は、異所性化骨化が起こる稀な常染色体優性の遺伝病であり、足趾の奇形や脊椎硬直を伴う進行性の異所性化骨化がその特徴である。これまで FOP を引き起こす

遺伝子多型としては、多くの人種間、民族間でも activin A 受容体 1(ACVR1)の R206H 変異のみしか見つかっていない。今回数名の FOP 症例の ACVR1 を解析する中で、ACVR1 に G356D 変異を有する 62 歳の日本人男性を見いだした。本症例の発症は ACVR1 に R206H 変異を有する典型的な FOP 症例よりも遅く、経過も長い、合併症や異所性骨化は典型例よりも激しい傾向が見られた。G356D 変異の由来を調べるために、発端者と他 2 名の兄弟の ACVR1 周辺の約 0.5Mb に存在する SNPs を計 20 個解析した結果、G356D は de novo 変異である可能性が高い事が判明した。ACVR1 の G356D 変異も R206H 変異同様の機序で FOP を発症させると考えられた。

D. 考察

現在のところ、分担研究者の医療機関で発生した症例、及び、NIHS 症例集積システムによる症例を合わせて、SJS/TEN と確定診断された症例を 61 例集積し、来年度、目標症例数 100 を達成できる見込である。

2004 年に、台湾の漢民族におけるカルバマゼピン誘発性の SJS/TEN、及び、白人におけるアバカビル誘発性の DIHS の発症には、それぞれ、HLA-B*1502 及び HLA-B*5701 と非常に強い関連があることが報告された。これらの強い関連は、後続の幾つかの研究によって、追認されてきた。このような結果を受けて、FDA では 2007 年末に、カルバマゼピンを含む製剤の添付文書の改訂を承認し、カルバマゼピンによる治療を開始する際には、祖先が中国系の患者では、予め HLA-B*1502 の有無を試験することが義務づけられ、同アレルを保有する患者へは原則的にカルバマゼピンの投与を禁止している。同様に、EU の EMEA では、アバカビルによる治療開始の前に、HLA-B*5701 の検査を義務づけ、同アレルの保有者にはアバカビルによる治療を禁止することを考慮している。

このように、重症薬疹の回避に向けては、遺伝子多型検査による個別化医療が始まろうとしている。

しかし、欧米人においては、HLA-B*1502 のアレル頻度は非常に低く（1%以下）カルバマゼピン誘発性の SJS/TEN の患者で HLA-B*1502 が検出されたことはなく、バイオマーカーの民族依存性が示唆されてきた。日本人においても、欧米人同様に、HLA-B*1502 のアレル頻度は非常に低いことが報告されている。このような状況において、日本人のカルバマゼピン誘発性の SJS/TEN 発症に対する HLA-B*1502 の関与の程度を見極め、その関与の程度が低い場合には、他にどのような遺伝子マーカーが関与しているのかを明らかにすることは急務であると言える。本研究班は、現在集中的に症例集積を行っているところであり、未だ解析に足る十分な症例が集まっていないために、薬剤別によるケース・コントロール研究に手を付けるには至らなかった。来年度に、十分な症例が集積できれば、カルバマゼピンを含む幾つかの薬物については、ターゲット遺伝子解析及び網羅的遺伝子解析の両側面より、SJS/TEN の発症と関連する遺伝子マーカーを検出できる可能性は高いと考えられる。

E. 結論

現在、新規発症 SJS/TEN 症例を集中的に集積中であり、来年度に目標症例数 100 を達成できる見込である。また、SJS/TEN の発症と関連する HLA-A、-B、-C 及び-DRB1 の多型について予備的な検討を開始し、有意ではないが、幾つかのマーカー候補を検出した。また、同じく DNA マイクロアレイを用いた解析によっても、数種の有望なマーカー候補を見出した。一方、眼合併症を伴う SJS/TEN 患者を対象としたケース・コントロール研究では、TLR3 及び IL4R の数種の SNPs で有意な関連性が認められた。

謝辞

本研究の進め方等に貴重なご助言を賜りました昭和大学医学部皮膚科学教室教授 飯島 正文先生、及び、愛媛大学医学部皮膚科学教授 橋本 公二先生に深謝致します。また、本研究に協力頂きました患者様及び担当医の先生方に深謝いたします。

F. 健康危険情報

2008年2月7日に、添付の健康危機管理対策室に提出した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鹿庭 なほ子:「スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型」ファルマシア, 43:1075-1079, 2007.
- 2) Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa and Ryuichi Hasegawa: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptic drugs and allopurinol-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. (submitted).
- 3) 澤田純一、斎藤嘉朗:「ゲノム情報に基づいた副作用予測」日本臨床 65 (Supple 8):16-21, 2007.
- 4) 大谷早苗、高橋幸利、突発性異常波、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p 15-19、2007年10月25日発行.
- 5) 高橋幸利、光刺激で誘発される脳波異常、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p 24-27、2007年10月25日発行.
- 6) 高橋幸利、特集：薬物と神経筋障害：診断と治療の進歩、抗てんかん薬の副作用、日本内科学会雑誌、96(8)：1608-1613, 2007.
- 7) 高橋幸利、高橋宏佳、美根潤、病気と薬パーフェクトガイド：てんかん、薬局 2008年3月増刊号（印刷中）.
- 8) Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I, Fukumaki Y: A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H). Am J Med Genet Part A 146A: 459-463, 2008.
- 9) 池澤善郎：外来における薬物アレルギー診療。小児科診療, 70:1357-1362, 2007.
- 10) 池澤善郎：抗菌薬の皮膚テストは必要か？。臨床と研究, 84:1391-1398, 2007.
- 11) 池澤善郎：重症薬疹の治療。アレルギー・免疫, 14:446-447, 2007.
- 12) 池澤善郎：アレルギー。日本臨新感染症学上, 65:578-586, 2007.
- 13) 池澤善郎：重症薬疹の病態と治療、アレルギー, 56:1231-1239, 2007.
- 14) 池澤善郎：皮膚テストの意義。日皮会誌, 117(13):2254-2258, 2007.
- 15) 相原道子：薬物アレルギー、総合臨床、56：1928-1933, 2007.
- 16) 相原道子：薬疹の検査法 update・リンパ球刺激試験、医学のあゆみ 220：875-575, 2007.
- 17) 山根裕美子、相原道子、池澤善郎：最近の SJS と TEN, 病態と動向、臨床皮膚科 61：42-45, 2007.
- 18) 相原道子：薬疹の検査法、薬疹とウイルス感染症、すべての医師に必要な皮膚科知識、診断と治療、95：1471-1476, 2007.
- 19) 相原道子：薬疹の治療、薬物による健康障害・肺・肝・血液・皮膚、治療 89（12）3293-3297, 2007.
- 20) Yukoh Aihara, Reiko Ito, Shuichi Ito, Michiko Aihara, Shumpei Yokota: Toxic epidermal necrolysis in a child successfully

- treated with cyclosporine A and methylprednisolone, *Pediatrics International*,49:659-662,2007.
- 21) Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zwnro Ikezawa: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000-2006, *Allergology International* 56,419-425,2007.
- 22) 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 症候群 (SJS) または中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療の現状と死亡例の検討：日皮会誌、117：1315-1325,2007.
- 23) Kashiwagi M et al.: HLA genotypes in carbamazepine induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. (submitted)
- 24) Ang LP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, Kinoshita S: A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 143(1):178-80, 2007.
- 25) 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* 2007; 143:367-8.
- 26) 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.* 114(7):1294-302, 2007.
- 27) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 91(7):962-5, 2007.
- 28) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S: Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 120(6):1457-9, 2007.

書籍

- 1) 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、難治てんかん：West 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」、新興医学出版社、p 131-139. 2007 年 6 月 1 日発行.
- 2) 高橋幸利：抗てんかん薬、知っておきたい頻用薬の上手な使い方、日本医事新報社、印刷中.

2. 学会発表

- 1) 鹿庭なほ子：薬理作用から類推できない場合-重症皮膚有害事象の例. 第 4 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 2007.10, 大阪
- 2) Muramatsu M, Aihara M, Takahashi Y, Kaniwa N, Ikezawa Z.: Genetic predisposition to severe cutaneous adverse drug response in Japan. **第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会**. 2007.11, **横浜**
- 3) 鹿庭なほ子、頭金正博、黒瀬光一、斎藤嘉朗、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、小菅治彦、木下茂、池田浩子、安部正通、柏木麻理子、宋イシュアン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎：日本薬学会第 128 年会, 2008.3, 横浜
- 4) 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、江川潔、池田浩子、藤原建樹、木戸 博：小児神経領域における新しい遺伝子診断の現状と問題点

—遺伝子多型診断—、第110回日本小児科学会学術集会、2007年4月、京都。

- 5) 四家達彦、藤原建樹、下村次郎、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、山川和弘：電位依存性NaチャンネルSCN1A異常をもつ部分てんかんに関する研究、第49回日本小児神経学会、2007年7月、大阪。
- 6) 池田浩子、高橋幸利、村松正明、柏木麻理子、山崎悦子、久保田祐子、大谷英之、江川潔、藤原建樹：抗てんかん薬による薬疹発生患者における日本人のHLA検討(第一報)、第49回日本小児神経学会、2007年7月、大阪。
- 7) 大谷英之 田中正樹 高橋幸利 井上有史 藤原建樹、荻原郁夫 真崎恵美 山川和弘：ナトリウムチャンネル α サブユニット1型(SCN1A)遺伝子変異マウスの発作解析、第41回日本てんかん学会、2007年11月、福岡
- 8) Ikezawa Z, Inomata N, Matsukura S : Late onset anaphylactic reactions to Bacillus natto-fermented soybeans, which are japanese traditional foods "Natto". International Sympoium "Prevention of allergic contact dermatitis and allergy", Seoul, 2007,6.
- 9) Ikezawa Z, Yamaguchi J, Aihara M, Kambara T, Kobayashi Y : Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the horny layer of atopic dermatitis and effect of treatment on NGF. World Allergy Congress 2007, Bangkok, 2007,11.
- 10) Ikezawa Z, Yamane Y, Ikezawa Y, Shigehira Y, Watanabe C, Aihara M : Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. World Allergy Congress 2007, Bangkok, 2007,11.
- 11) 相原道子：重症薬疹-Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症(TEN)の病態と治療, シンポジウム：薬物アレルギーの発症メカニズム, 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、横浜、2007.11.2
- 12) 相原道子：TEN/SJSの治療指針、ワークショップ 第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、名古屋国際会議場、2007.12.16
- 13) 松倉節子、井上雄介、國見裕子、松木美和、蒲原 毅、伊藤秀一、稲葉 彩、相原雄幸、相原道子、池澤善郎：マイコプラズマ肺炎およびフェノバール投与後に発症した小児Stevens-Johnson症候群の1例. 第106回日本皮膚科学会総会、横浜、2007,4.
- 14) 古井智子、池澤善郎、相原道子、猪又直子、廣門未知子、池澤善郎、小川英幸：血漿交換療法にて改善した toxic epidermal necrolysis(TEN)の1例. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会、横浜、2007,11.
- 15) 松木美和、松倉節子、松山阿美子、高野藍子、立脇聡子、蒲原 毅、相原道子、池澤善郎、山本裕子：誘発に常用量2日を要したS-カルボキシメチル-L-システイン(ムコダイン R)による固定薬疹の1例. 第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、名古屋、2007,12.
- 16) 松山阿美子、高野藍子、立脇聡子、松倉節子、蒲原 毅、池澤善郎：固定薬疹の診断にopen application testが有効であった1例. 第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、名古屋、2007,12.
- 17) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S: Gene Expression Analysis of Monocytes Derived From the Patients of Stevens-johnson Syndrome With Ocular Complications. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, 2007.5.
- 18) Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Hibino S,

- Inatomi T, Kinoshita S: Acute Conjunctivitis as the Initial Symptom of Stevens-Johnson Syndrome With Ocular Complications and the Consequence of Topical Steroids. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, 2007.5.
- 19) Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S: Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. 13 th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, 2007. 7..
- 20) 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における自然免疫異常の関与についての検討、第 31 回角膜カンファランス、宮崎、2007.2.
- 21) 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 症候群の初期症状と初期治療、第 113 回京都眼科学会、2007.5.
- 22) 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与、第 61 回日本臨床眼科学会、京都、2007.10.
- 23) 外園千恵、稲富 勉、上田 由美、荒木やよい、中村 宏、小泉 子、木下 茂 : 遷延性上皮欠損に至った Stevens-Johnson 症候群の初期治療と予後、第 61 回日本臨床眼科学会、京都、2007.10.
- 24) 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与、第 57 回日本アレルギー学会秋期学術大会、横浜、2007.11.
- 25) Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Akira S, Kinoshita S. Stat6 independent tissue inflammation of I□B□ KO mice selective in ocular surface and perioral skin. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会、東京、2007.7.11.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
 3. その他

様式

健康危険情報通報

平成20年2月7日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

- (1) 主任研究者氏名 鹿庭 なほ子
- (2) 研究課題名 厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究
重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究
- (3) 所属施設名 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部
- (4) 連絡先 TEL 03-3700-9654
FAX 03-3700-9788
E-mail nkaniwa@nihs.go.jp

2. 報告内容

- (1) 健康危険情報
組織適合抗原クラスIの特定のハプロタイプ、HLA-B*5801を有する人では、アロプロリノールを服用するとスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)あるいは中毒性表皮壊死融解症(TEN)を発症する危険性が高まる。
- (2) 情報源
1. Hung SI et al., HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:4134-9. (台湾の漢民族に関する結果)
 2. Lonjou C et al., A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008;18:99-107. (主として白人に関する結果)
 3. Dainichi T et al., Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome

and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*. 2007;215:86-8.

4. 鹿庭 なほ子ら、厚生労働科学研究、（日本人に関する結果、投稿準備中）

（3）情報に関する評価・コメント

グレード A 又は B に相当すると思われ（本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があり、科学的根拠が明確である。国外の関係機関（FDA 及び台湾の厚生省）が、カルバマゼピンによって発症した SJS/TEN については重大な健康問題として警告しており※、おそらく、アロプリノールについても検討中と考えられる。）

日本人においては HLA-B*5801 の保有率は非常に低いにもかかわらず（0.6%）、Dainichi らの文献では、2名の SJS/TEN の患者の2名ともが HLA-B*5801 の保有者であった。また、当該研究班では、8名の SJS/TEN 患者がアロプリノールを投与されており、そのうちの3名が HLA-B*5801 の保有者であった（保有率 37.5%）。当該研究におけるキャリアーのオッズ比は 46.5 ($p < 0.001$) であった。

なお、アロプリノール服用で SJS/TEN を発症した白人における HLA-B*5801 の保有率は約 60%（Lonjou ら）、また、漢民族における患者の保有率は 100%（Hung ら）と報告されている。

※ 漢民族ではカルバマゼピンと HLA B*1502 との強い関連性が示されたが、白人ではその関連性が否定され、日本人でも当該研究では関連性が見られなかった。

（4）その他

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

分担研究報告書

重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究

症例集積のための基盤整備及び症例集積

主任研究者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部室長
分担研究者 小菅 治彦 練馬総合病院皮膚科医長
協力研究者 長谷川 隆一 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
古江 増隆 九州大学医学部皮膚科学教室教授
高原 正和 九州大学医学部皮膚科学教室助教授・病棟医長
鎌谷 直之 東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター所長・教授

研究要旨 厚生労働省医薬食品局安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力を得て昨年度に構築した、全国で発症する SJS/TEN の症例を把握し研究へ登録するための NIHS 症例集積システムを利用して症例を集積した。本研究班全体における NIHS 症例集積システム及び分担研究者による症例集積数は、2008 年 2 月 10 日現在 90 症例であり、解析対象症例である SJS/TEN と本研究班の専門家が診断して症例数は 61 に達した。来年度には、目標症例数 100 に達する見込である。

A. 研究目的

薬物による重篤な副作用であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死(TEN)の発症と関連する遺伝子マーカーの探索研究を開始した。ケース・コントロール研究による遺伝子マーカー探索では、十分な症例を確保して、検出力の高い研究を行うことが研究の成否の重要な鍵となる。しかしながら、重症薬疹は発症率が非常に低いために、十分な症例を確保することが困難であることが予想された。そこで、本研究班では、昨年度に、全国で発症する新規の SJS/TEN の症例を把握し、研究へ登録するための症例集積システム (NIHS 症例集積システム) を構築した。

本年度は、昨年度に引き続き、分担研究者の医療機関及び NIHS 症例集積システムを通じて、新規 SJS/TEN の症例を集積した。本報告では、症例集積状況と被疑薬に関する集計について報告する。

B. 研究方法

SJS/TEN の報告件数及び被疑薬について、2006 年 6 月 16 日から 2008 年 2 月 10 日までに、NIHS 症例集積システムに通報された SJS/TEN の症例を対象に集計した。また、2008 年 2 月末までに HLA 解析を終了した 57 症例について、投与されている薬剤に関する集計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立衛研の倫理委員会より承認を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて実施された。試料、個人情報、連結可能匿名化して研究者に提供されたので、本研究から個人情報が遺漏する恐れはなかった。

C. 研究結果

(1) NIHS 症例集積システムによる症例集積状況

システムの稼働開始日（2006年6月16日）より2008年2月10日までの約20ヶ月間に、SJS または TEN と主治医が判定した症例の製薬企業から国立衛研への報告件数は271件あり、内訳はSJS 193件、TEN 76件であった（Table 1）。これは、1年間の報告数として約160件に相当する。SJS/TEN の年間発症数は、400～500例であるので、製薬会社が任意で国立衛研へ報告する件数は、発症数の30～40%程度と考えられた。この中から、医師が本研究へ協力を申し出た件数は、報告数の34%、91件であった（Table 2）。筆者らが、協力を申し出た担当医に状況を確認した段階で、申し出を取り消す例、既にSJS/TENに関する治療を終え患者が来院していない例などがあり、実際には協力が不可能な例が14例存在し、具体的に協力方法の相談に至った例は77例であり、これは、報告数の28%に相当する。この中で、担当医と協力方法を協議中に患者が死亡したために、あるいは、最終的に患者の承諾が得られないために登録に至らなかった例が9例存在し、また、医師が多忙等で協議を開始してから6ヶ月を経ても登録に至らない例が10例であった。それらを除くと、症例発生の報告

件数の20%強が、登録又は倫理申請開始へ至った。この中で、医療機関の倫理委員会の承認が必要な機関は17機関あったが、医療機関の倫理委員会において、協力が却下された例はなかった。2月10日までに、本システムを通じて採血が終了した症例数は45症例である。採血が終了した症例45例の内、40例については副作用名の診断が確定しており、SJS/TEN と診断された症例は32例であった。今年度に本システムによって集積した症例の80%が解析対象であり、昨年度の水準を引き続き維持していることが確認された。

(2) 研究班全体における症例集積状況

Table 3 に、2008年2月10日までの研究班全体の症例集積状況を示した。分担研究者の医療機関の症例が37例登録され、また、症例集積協力者による症例が8例登録された。後者には、分担研究者による紹介、主任及び分担研究者が個別に依頼した医師、医師からの直接の通報などが含まれる。集積した症例は、担当医が記入した診療情報を基に、分担研究者である池澤善郎先生の協力研究者である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及び分担研究者の松永佳世子先生に副作用名を診断頂いた。2008年2月末現在、90例中61例が、本研究の解析対象であるSJS又はTENと診断され、一方、SJS/TEN以外と確定診断された症例及びケースカードへの記載が不十分なために判定不能とされた症例が合わせては14例であった。

研究班へ登録された症例は、順次UMIN-INDICEの症例登録システムへ登録し、診療情報をアップロードしている。

(3) コントロール群の集積について

コントロール群として、以下の3つを使用することとした。

- a) カルバマゼピン、アロプリノール、ロキソプロフェン又はクラリスロマイシンを3ヶ月以上服用しても、重症薬疹を発症しなかった患者。
- b) 協力研究者、東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター 鎌谷 直之先生よりご提供頂いた200名の健常成人。
- c) 日本組織適合性学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/JSHI/frame.html>) に掲載されている、日本人のHLA抗原頻度。

a)は、カルバマゼピン及びアロプリノールによって発症したSJS/TENのケース群に対応するコントロール群として、また、本研究班の症例で服用例が多いロキソプロフェン及びクラリスロマイシンに関連したケース群に対応するコントロール群として使用する。b)は、DNAマイクロアレイを用いた解析において、健常人コントロール群として使用する。c)は、HLAアレルの比較検討において、健常人コントロール群として使用する。

2月10日現在、b)については目標例数の200例を既に集積し終えたが、a)については22例の集積に止まっており、今後集中的に集積する必要がある。

(4) 被疑薬に関する集計

NIHS症例集積システムへ報告された症例の被疑薬に関する集計を行った。薬効分類では、抗生物質が最も多く、それに、続いて非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

及び痛風治療薬が多く、さらに、抗がん剤、抗菌剤、抗てんかん薬、総合感冒剤、呼吸器系治療薬が20例から25例で続いていた (Fig. 1)。

個別の原因被疑薬としては、アロプリノールが最も多く、続いてテガフルを含む5FU系の抗がん剤が多かった。抗生物質では、セフェム系のものが14例報告されており、クラリスロマイシンも9例と多かった。また、抗てんかん薬では、カルバマゼピンよりもゾニサミドの報告例が多かった。NSAIDsの中では、ロキソプロフェンが最も多かった。なお、カルボシステインが処方されている症例も8例と多かった。

2008年2月末までにHLA解析を終了した症例において多く処方されていた医薬品をTable 5に示した。アロプリノール、ロキソプロフェン、クラリスロマイシンの服用者がある程度まとまった人数で登録されていた。

D. 考察

NIHS症例集積システムは、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び日本製薬団体連合会の協力を得て、国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部で運営されている。本システムを通じての症例集積は、昨年度のペースを若干上回るペースで順調に進んでおり、また、解析対象であるSJS/TENと診断される割合も約80%を維持している。さらに、分担研究者による症例登録も順調であり、2月末までに、SJS/TENと判定された症例を61例集積した。検出力を考慮して、本研究班のケース群の目標症例数を100例としたが、来年度中には目標症例数を達成できると考える。