

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

表1 CBZによる軽症薬疹・重症薬疹とHLA-A

	日本人 アレル頻度* (%)	軽症薬疹		重症薬疹	
		アレル 頻度	相対危険 度	アレル 頻度	相対危険 度
A*0201	10.9	0/20	0.00	2/10	1.30
A*0206	10.4	1/20	0.41	1/10	0.78
A*0207	3.4	2/20	2.52	0/10	0.00
A*1101	8.1	2/20	1.02	0/10	0.00
A*2402	35.6	10/20	0.45	5/10	0.45
A*2601	9.8	0/20	0.00	1/10	0.83
A*2603	2.1	2/20	4.35	0/10	0.00
A*3101	7.7	2/20	1.08	1/10	1.08
A*3303	7.9	1/20	0.55	0/10	0.00

*Tanaka H. et al. Clinical Transplants 1996; 139-144による日本人N=493のアレル頻度

表2 CBZによる軽症薬疹・重症薬疹とHLA-B

	日本人 アレル頻度* (%)	軽症薬疹		重症薬疹	
		アレル 頻度	相対危険 度	アレル 頻度	相対危険 度
B*1302	0.1	0/20	0.00	0/10	0.00
B*1501	7.2	2/20	1.18	0/10	0.00
B*1518	0.9	0/20	0.00	1/10	11.00
B*3501	8.6	2/20	0.97	1/10	0.97
B*4001	5.1	1/20	0.89	0/10	0.00
B*4002	8.2	1/20	0.54	1/10	1.02
B*4006	5.3	1/20	0.85	0/10	0.00
B*4403	6.9	0/20	0.00	0/10	0.00
B*4601	3.8	3/20	3.18	2/10	3.99
B*4801	2.7	1/20	1.75	1/10	3.32
B*5101	7.9	3/20	1.48	0/10	0.00
B*5201	13.7	3/20	0.80	0/10	0.00
B*5401	6.5	2/20	1.30	1/10	1.30
B*5502	3.2	1/20	1.42	1/10	2.68
B*5901	1.7	0/20	0.00	2/10	9.70
B*6701	1.0	0/20	0.00	0/10	0.00

*Tanaka H. et al. Clinical Transplants 1996; 139-144による日本人N=493のアレル頻度

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

表3 CBZによる軽症薬疹・重症薬疹とHLA-C

	日本人 アレル頻度* (%)	軽症薬疹		重症薬疹	
		アレル 頻度	相対危険 度	アレル 頻度	相対危険 度
C*0102	17.0	5/18	0.97	4/10	1.16
C*0103	r	1/18		0/10	
C*0303	7.8	1/18	0.63	2/10	1.92
C*0304	11.3	3/18	1.11	1/10	0.72
C*0401	6.5	1/18	0.82	0/10	0.00
C*0602	1.7	0/18	0.00	0/10	0.00
C*0702	11.3	1/18	0.42	0/10	0.00
C*0704	0.9	0/18	0.00	1/10	10.44
C*0801	10.9	2/18	0.79	1/10	0.72
C*1202	10.4	2/18	0.86	0/10	0.00
C*1402	5.7	2/18	1.55	0/10	0.00
C*1502	1.7	0/18	0.00	1/10	5.18

*Tokunaga K. et al. Immunogenetics 1997; 46(3)199-205による日本人N=114のアレル頻度

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 遺伝子解析

分担研究者	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
協力研究者	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
協力研究者	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
協力研究者	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
協力研究者	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

研究要旨

本年度は、ケース群7例、抗てんかん薬やクラリスロマイシン、ロキソプロフェンを服用して重篤な薬疹を発症しなかったコントロール群 10 例の登録を行った。その他に、以下の検討を行った。進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva : 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おらず、多くの遺伝病の中でも非常に特異的な疾患とされてきた。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、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、発端者とは 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。その結果、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。

A. 緒言

進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva : FOP)) (MIM 135100)は、手指骨の部分欠損とともに、幼小児期から全身の筋肉やその周囲の筋膜、腱、靭帯などに異所性骨化と四肢、体幹の関節の拘縮が起こり、有病率は約 200 万人に 1 人というひじょうに稀な難病である。この疾患は常染色体優性の遺伝形式をとるが、その 95%以上が突然変異によって発症するとされている。

FOP の原因遺伝子は activin A 受容体 1(ACVR1, ALK2 と呼ばれることもある)であることが 2006 年に判明したが(1)、2007 年末の段階で世界中、異なる人種、民族の間でも R206H 変異以外の異常は見いだされていない(1-3)。

今回、比較的重症の臨床症状を呈する FOP 症例で、R206H 変異以外の異常(G356D)を見いだした日本人症例を経験し、この変異は多くの正常日本人の間では認められないこと、兄弟間の ACVR1 遺伝子周辺、約 0.5Mb の領域の Single-nucleotide polymorphisms (SNPs)を、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解析し、この変異が突然変異である可能

性の高いことを証明したので報告を行う(4)。

B. 対象・方法

(1) 症例

62 歳の日本人男性。出生は正常で幼小児期の精神・運動系の発達は正常。両親に血族結婚無く、高齢で亡くなるまで(父親 82 歳、母親 71 歳で死亡)運動機能に問題はなかったという。姉(65 歳)と弟(59 歳)の計 3 人兄弟だが、本人以外は健康で運動機能に問題なく、小奇形(minor anomaly)なども存在しない。

発端者は 10 歳の時に両肩の運動制限を自覚。その後徐々に全身の関節拘縮が進行し、36 歳時には歩行不能となり、55 歳で rigid spine のためにベッド上生活となった。関節拘縮による高度の運動制限のほか、上下肢の異所性骨化、脊椎硬直、両側第 1 中手骨の短縮、第 1 足趾欠損、禿頭、乱杭歯、両側高度の感音性難聴を認めたが、呼吸機能、血液ガス分析は正常範囲内に保たれていた。神経学的所見では、他に大きな異常は認められず、確定診断が行われる前に施行された筋生検では、非特異的な筋原性、神経原性筋萎縮が混在する所見であった。血液検査、血液生

化学所見に異常なく、CK 値は正常。

以上の結果より、この症例は臨床的に FOP と診断された。

(2) 遺伝子解析

A. ACVR1 遺伝子解析

患者さんおよびその御兄弟の同意のもとに、末梢血からゲノム DNA、total RNA を抽出後、RNA については RT-PCR 法にて cDNA を作成した。また、これとは別に、SNPs 解析の同意が得られている 150 名の正常日本人のゲノム DNA の解析も行った。

発端者の ACVR1 cDNA は約 800bp~1kb の重複する 3 つの領域に分けて RT-PCR で増幅し、ダイレクトシーケンス法で配列を決定し、ゲノムデータベースの配列と比較した。(BC036748, GenBank, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi>)

B. SNPs 解析

発端者の両親は既に死亡しており、その ACVR1 変異を調べることが出来ないため、見いだされた変異が、この家系内でどのように遺伝しているかを正確に知ることは容易ではない。そこで、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、兄弟間で ACVR1 遺伝子周辺の SNPs 解析を行うことで、ACVR1 変異のこの家系内での由来を検討することにした。ACVR1 およびその 5', 3'側、ゲノム上 0.5Mb の領域に存在する UPP2、ACVR1C 遺伝子周辺の Tag SNPs 20 個を、HapMap データベース(<http://www.hapmap.org/>)より選んで、SNP の解析はダイレクトシーケンス法で行った。解析に用いた PCR 用のプライマーは、Primer3 プログラムを用いて作成した。
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

倫理面への配慮

本研究は、著者らが所属する各機関の研究倫理委員会で研究実施の承認を得た。

C. 結果

A. ACVR1 遺伝子解析

患者さんの ACVR1 PCR 産物はゲル電気泳動にかけてそのサイズ、過剰なバンドの出現の有無、大まかな発現量を検討したが、異なる alternative splicing に基づく違うサイズのバンドは認められなかった。患者さんの ACVR1 cDNA およびゲノム DNA の解析では、1097G>A の変異をエクソン 7 の中にヘテロに認め、これによりミスセンス変異 (G356D) が生じることがわかった。この変異は正常 150 名の日本人 (300 アレル)、患者さんの二人の兄弟及び HapMap データベースには認めなかった。

定量的 real-time PCR 法で調べた ACVR1 遺伝

子の発現量解析では、ACVR1 遺伝子の発現量に兄弟間、正常コントロール日本人との間で大きな差はなかった。

B. SNPs 解析

約 0.5Mb の範囲内に存在する 20 個の SNP を解析した結果、この家系には 4 種類のハプロタイプが存在し、発端者とその姉は、ゲノム上約 0.5Mb の領域の SNPs で同じハプロタイプを有していることが判明した。このことから、この患者さんに認められた G356D 変異は、*de novo* 変異である可能性が高いと考えられた。G356D 変異は ACVR1 蛋白の protein kinase 領域の中央に位置しており、この変異の近傍は脊椎動物では極めて良く保存されていた。

D. 考察

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 G356D 変異を有する FOP 症例について報告した。FOP ではこれまでに種々の人種の間でも R206H 変異しか報告しておられず、本症例が初めての R206H 変異以外を有する FOP 症例となる。

この患者さんの御両親は亡くなるまで運動機能に大きな問題はなく、患者さんの二人の御兄弟にはこの変異は認められず、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、SNPs のハプロタイプ解析を行った結果、健康な発端者のお姉さんが、発端者と同じハプロタイプを有していることが判明したことから、本症例は R206H の多くの症例と同じく、*de novo* 変異であると考えられた。

次に、R206H *de novo* 変異に比較して G356D *de novo* 変異の頻度が低い事が疑問となるが、それは、R206H 変異が CpG mutation hot spot に位置しているのに対して、G356D 変異が non-CpG mutation hot spot に位置している事がその原因ではないかと予測される。

Bone morphogenetic protein (BMP)ファミリーは、骨化を促進する因子として知られており、なかでも BMP4 の過剰発現をするトランスジェニックマウスには FOP 同様に異所性骨化が起こることも知られている(5-7)。ACVR1 は smad 系を介して BMP signaling pathway を抑制することがわかっており、ACVR1 の変異は間接的に BMP4 の上昇をきたし、その結果として異所性骨化が生じることが予想される(5-7)。G356D 変異も R206H 変異同様この系に異常をきたし、激しい異所性骨化をきたすものと考えられる。

E. 結論

1. *ACVR1* に G356D 変異を有する日本人 FOP 症例を報告した。
2. 本症例は初めての R206H 以外の *ACVR1* 変異を有する FOP 症例であり、G356D 変異でも R206H と同じ機序で、より重篤な異所性骨化をきたすと考えられた。

参考文献

1. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Brown MA, Kaplan FS. 2006. A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* **38**: 525-527.
2. Nakajima M, Haga N, Takikawa K, Manabe N, Nishimura G, Ikegawa S. 2007. The *ACVR1* 617G >A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* **52**: 473-475.
3. Lin GT, Chang HW, Liu CS, Huang PJ, Wang HC, Cheng YM. 2006. *De novo* 617G-A nucleotide mutation in the *ACVR1* gene in a Taiwanese patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* **51**: 1083-1086.
4. Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I, Fukumaki Y. 2008. 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.
5. Kan L, Hu M, Gomes WA, Kessler JA. 2004. Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype. *Am J Pathol*

165:1107-1115.

6. Kaplan FS, Fiori J, De La Pena LS, Ahn J, Billings PC, Shore EM. 2006. Dysregulation of the BMP-4 signaling pathway in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ann NY Acad Sci* **1068**:54 – 65.
7. Timmerman MK. 2006. When bone becomes your enemy: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Genet* **70**:193-19

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I, Fukumaki Y. 2008. 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.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・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

厚生労働省科学研究費補助金（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

患者登録に際しての重症薬疹の診断及び症例集積

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
研究協力者 安部 正通 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 助教

研究要旨

本研究では、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) にまを絞り、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。分担研究者松永は多施設から提出された症例の診断を担当した。また研究協力者安部とともに藤田保健衛生大学病院において重症薬疹の早期診断と治療に従事し、平成 19 年度は SJS 確定例 3 例、疑い例 2 例を経験した。いずれも皮疹発症当日から 3 日以内の早期に診断し、被疑薬を中止し、シクロシリン 5g/日 用量で 3 日間とプレドニゾロンで治療を開始し、全例後遺症を遺さず改善した。疑い例 2 例は眼球結膜の充血、口腔粘膜疹と非典型的ターゲット状多形紅斑を認めたが最高体温は 37.4℃と 37℃で 38℃を超える発熱がなく、組織学的にアポトーシスを認めなかった。うち 1 例は肝酵素の上昇を認めた。このような、早期に治療介入を行った疑い例の集積と遺伝子マーカーの検討を行うことも、SJS/TEN の治療方法の確立に繋がると考えた。

A. 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。

分担研究者松永は他施設から提出された診療情報を解析し SJS、TEN の

診断を重症薬疹研究班診断基準 2005¹⁾に従って行った。

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

【症例1】47歳男性。

既往歴：糖尿病とてんかん。

現病歴：10年前よりてんかんでフェノバルビタール内服しており徐々に内服を減量していた。初診の17日前に鼻炎のためにバイナス、セレスタミン内服、リノコートパウダー、リボスチン点眼液を使用開始。初診の6日前より全身倦怠感が出現。2日前より38°Cの発熱、口腔粘膜びらん、眼球結膜充血、全身の皮疹が出現したため、初診の1日前に近医皮膚科を受診し紹介された。

初診時：口唇口腔粘膜にびらん、眼球結膜充血、全身に非典型的なターゲット状多形紅斑があり融合した紅斑を形成。リンパ節は触れず。

皮膚病理組織学的検査：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 (apoptosis) がみられた。

治療経過：以上より薬剤によるSJSを考え入院当日よりプレドニゾロン 30 mg/日、γグロブリン 5 g × 3日間で治療を開始、2週間で皮疹は略治した。経過中肝機能異常を認めたが、消化管障害や呼吸器障害、腎障害、白血球減少は認めなかった。

検査結果：パッチテスト、DLSTを行ったがすべて陰性であった。原因薬を確定するにいたっていない。

【症例2】57歳男性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：初診の9カ月前他院で梅毒感染が指摘された。他院で治療を開始。まずアモキシシリン、3カ月後より塩酸ミノサイクリン、初診の1カ月前より再度アモキシシリンで加療したところ発熱、全身の皮疹が出現、他院皮膚科を受診した。アモキシシリンを中止、抗アレルギー薬、ステロイド外用薬で加療を行い10日間で略治した。DLSTでアモキシシリン(サワシリン)陽性。略治後初診の2週間前からスルファメトキサゾール・トリメトプリムで加療を開始。発熱、全身倦怠感が出現したため休薬しながら内服していた。内服開始13日後より口腔内びらん、痛みが出現し、その2日後には38.5度の発熱、全身の皮疹が出現し当科へ紹介され入院した。

入院時現症：口腔内にびらんと顔面から頸部体幹にかけて、非典型的ターゲット状多形紅斑があり融合傾向を認めた。

皮膚病理組織学的所見：基底層に液状変性、表皮肥厚、表皮内へのリンパ球浸潤、アポトーシスがみられた。

治療経過：プレドニゾロン 50 mg、γグロブリン 5 g × 3日間で治療を開始、20日間で皮疹は略治した。入院中の採血でHIV陽性所見を認めた。

検査所見：アモキシシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムともにパッチテストおよびDLSTは陰性であった。

【症例3】18歳女性。

既往歴：うつ病

現病歴：初診の18日前から精神的な落ち込みありうつ病と診断され、アモキサシ、セレガスロン、エリスパン、ルボックス、ドラールを処方された。10日後ドラール中止、ロヒプノール、

セロクエルに変更。その翌日ソラナックス内服。初診の4日前から両手の皮疹、2日前より発熱、口腔粘膜びらん、眼球結膜充血、全身の皮疹が出現した。当日救急車で搬送された。

入院時現症：口唇口腔内に水疱、びらんがみられ、全身にも中央が水疱を伴う多形紅斑が多発していた。

皮膚病理組織検査：著明な表皮壊死、アポトーシスなどがみられた。

治療経過：プレドニゾロン30mg、 γ グロブリン5g \times 3日間で治療を開始したが、皮疹の増悪があり、翌日には40mg、さらに50mgへと増量を行った。4週間で皮疹は略治した。

検査結果：パッチテスト（ドラール、セロクエル、アモキササン、ルボックス、ロヒプノール、ソラナックス）陰性。DLST（ロヒプノール、ソラナックス）陰性。

【症例4】65歳女性。

既往歴：特になし。

現病歴：双極性障害にて精神科通院中。

初診の10日前よりテグレトール200mgを内服したところ、初診の前日夜間より、痒みを伴う皮疹を全身に認めた。2月1日受診し当科を紹介された。入院時現症：発熱・口腔内びらん、眼球結膜充血あり。

皮膚病理組織検査所見：表皮内に軽度の海綿状態とリンパ球の浸潤をみる。

治療経過：プレドニゾロン40mg、 γ グロブリン5g \times 3日間で治療を開始した。10日間で略治した。発熱が37.4℃と38℃を超えず、表皮の壊死がないためSJSとは確定できないが、可能性は大きい。

検査結果：テグレトールのDLST陽性。パッチテストは未施行。

【症例5】53歳女性。

既往歴：心房細動

現病歴：心房細動のためにワソラン内服14日後、初診前日より全身に皮疹が出現。ワソランを中止、タンボコールに変更。翌日入院した。

入院時現症：右頸部のリンパ節腫脹あり、体温37.4℃。下口唇、口腔粘膜にびらんあり、眼球結膜充血なし。四肢、体幹に非典型的ターゲット状多形紅斑が多発していた。

皮膚病理組織検査：表皮内に軽度の海綿状態とリンパ球の浸潤をみる。

治療経過：プレドニゾロン60mg、 γ グロブリン5g \times 3日間で治療を開始した。減量中にGPTの上昇と皮膚の痛みが再燃したため注意深く漸減し著明な改善をみとめている。

検査結果：パッチテストは今後予定しており、DLSTは結果を待っている状況である。

D 考察

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1~6人の割合で発症すると考えられている。SJS、TENの早期臨床マーカーとしては、医薬品服用後の38℃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3例においても38℃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5症例でも確認した。なお、原因薬の確定方法は未だ十分には標準化されていない。今回パッチテストを行った4例ではすべて陰性であり、DLSTは一部に陽性であっ

た。原因薬を確実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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成19年度）

SJS、TEN関連文献はとくになし。本研究の成果は学会発表と現在論文として作成中。

H. 知的財産権の出願・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

その他本研究に関する社会的な活動として、分担研究者松永は平成19年12月14日から16日まで、名古屋市において第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会を主催したが、そのシンポジウムとして「重症薬疹の論点2007」を取り上げ、1. 重症薬疹データベース化の試み（北見 周ほか）、2. SJS/TENの治療指針（相原道子）、3. 重症薬疹の早期診断（藤山幹子）、4. 重症薬疹研究の今後の動向（狩野葉子）を発表いただいた。重症薬疹に対する認識を深め、今後の本研究の進展に役立つ内容であった。

文献

1) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業（主任研究者 橋本広二）：難治性疾患（重症多形滲出性紅斑（急性期）を含む）の画期的治療法に関する研究. 平成17年度 総括・分担研究報告書. 2006、p7-15

厚生労働省研究費補助金 (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

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—

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

2000年から2007年の8年間に当科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の原因としてはウィ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ていた。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TEN4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る可能性が示唆された。

研究協力者

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)

相原道子(同准教授)

A. 研究目的

以前に我々は、本邦における最近のSJSおよびTENの治療とその効果について検討し報告した。2000年から

2005年の間に本邦で報告されたSJSとTENの症例について検討したところ、ほぼ全例でステロイド薬の投与が行われていた。さらに、多くの症例ではステロイドパルス療法が選択されており、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を施行されている症例も散見された。死亡率も過去の報告と比較し、低下しており、生命予後の改善に役立っている可能性が示唆された。

しかしながら、この検討は文献報告例をもとに行っているため、現在各施設で行われている治療の現状を反映していない可能性も否めない。そこで今回我々は当科での実際に行っている治療の現状とその効果を評価するため、2000年から2007年の8年間に当科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。当科ではステロイド薬の全身投与、特にステロイドパルス療法を施行し、さらに重篤な症例では免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法を試みてきた。

B. 研究方法

対象症例は、2000年から2007年の8年間における当科2施設(横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター)で経験したSJS 27例とTEN 19例とした。厚生労働省の診断基準に則り、SJSでは高熱、粘膜皮膚移行部(眼結膜、口腔口唇粘膜、外陰部・肛門など)の障害、紅斑に伴う表皮剥離が10%以下の症例とし、TENでは高熱と紅斑に伴う表皮剥離が10%を超えるもので、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群を除外したものとした。SJSで発症し表皮剥離が拡大してTENに移行した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。

C. 研究結果

1) 年齢と性

今回検討したSJSは27例で、年齢は22~87歳で、平均年齢は57.3歳であった。男性10例、女性17例で男女比は1:1.7で女性が多かった。TENは19

例で、年齢は10~79歳で、平均年齢は53.2歳であった。男性8例、女性11例で、男女比は1:1.38で女性が多かった。死亡例はSJSが1例、TENが4例であった。

2) 原因

SJSの3例で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%)と最も多く、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。

3) 最大表皮剥離面積

TEN症例の最大表皮剥離面積は平均51.2%(10-100%)であった。70%を超える表皮剥離を示した症例も5例みられた。

4) 原因薬剤の内服開始から皮疹出現までの時間

原因薬剤の内服開始から皮疹出現までの時間は、SJSが平均18.5日後(1-44日後)であったのに対し、TENでは平均5.5日後(1-15日後)であった。TENでは内服開始から短期間で発症することが示された。

5) 合併症

合併症はSJSと比較しTEN症例で多くみられた。SJS、TENともに肝障害が最も多くみられた合併症であり、SJSの40.7%(11例)、TENの47.4%(9例)に認められた。SJSでは呼吸器障害と消化管障害が続いて多く、それぞれ4例(14.8%)であった。腎障害はわずか1例(3.7%)であった。一方、TEN

では呼吸器障害と腎障害が続いて多く、それぞれ5例(26.3%)ずつあった。特に腎障害では、透析を余儀なくされた重篤例も1例あった。敗血症を生じた症例はSJSの1例(3.7%)とTENの2例(10.5%)のみであった。

6) 治療

全身管理や局所療法とともに行われた主な治療法はステロイド薬全身投与、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法の3つに大別された。その内訳を表1に示す。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ていた。さらにTENでは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もみられた。

以下に治療法ごとにその詳細と予後を示す。

1. ステロイド薬非使用例

ステロイド薬を投与されなかった症例は、発症時よりMRSA肺炎を合併していたTENの1例のみであった。この症例は62歳女性であり、大動脈解離に対し手術施行後、MRSA肺炎を併発していた。原因薬剤と考えられたIPM/CSの投与中止により皮疹は改善傾向となったが、原疾患により皮疹出現から31日後に死亡した。TENが直接の死因ではないと考えられたため死亡例の統計からは除外したが、経過中に消化管出血やメロペネム投与による皮疹の悪化がみられており、TENの合併が原疾患の治療をより困難なものにし、病態を悪化させたと考えられた。

2. ステロイド薬投与例

ステロイド薬単独投与と併用療法に分けられる。両者を合わせたものうちメチルプレドニゾン(mPSL)によ

るステロイドパルス療法(1000mg/日および600mg/日以下のミニパルス療法を含む)を施行されたものはSJSが11例(40.7%)、TENが16例(84.2%)であり、TENでは圧倒的にステロイドパルス療法が選択されていた。

①ステロイド薬単独投与例

SJSではステロイド薬の全身投与のみで治療された症例が24例(88.9%)と多数を占め、そのうちステロイドパルス療法を施行されたのは約3分の1に相当するわずか9例(全体の33.3%)であった。一方、TENではステロイド薬単独で治療された症例は10例(52.6%)であり、このうちステロイドパルス療法が選択されたのは8例(全体の42.1%)にのぼった。

SJSでステロイドパルス療法が選択された8例の特徴をみると、角膜潰瘍などの重篤な眼症状がみられた症例が3例、発症から入院までの日数が1週間以上と初期治療が遅れた症例が5例あった。しかしながら、いずれの症例も後遺症を残すことなく軽快している。TENでステロイド薬の通常投与が選択された2例はいずれも死亡した症例であった。1例は他院でステロイド薬が漸増され、症状改善ないまま当科に入院した症例であり、当科入院後さらにステロイドを増量し症状改善傾向となったものの敗血症、腎不全を併発し死亡した。また、もう1例は多発性骨髄腫にて加療されていた54歳男性であったが、肺炎合併のためプレドニゾン40mg/日で治療を開始したが症状改善せずにシクロスポリンを途中より併用したものの敗血症性ショックで死亡した。いずれの症例もステロイド薬の投与によっても炎症を沈静化できないまま感染症を合併したことが死因と考えられた。

②ステロイド薬+免疫グロブリン大

量療法施行例

SJS ではステロイド薬全身投与と免疫グロブリン大量療法が併用された症例はわずかに 2 例 (7.4%) のみであった。一方、TEN ではステロイド薬全身投与に加え、免疫グロブリン大量療法が併用された症例は 6 例 (31.6%) みられた。これらの症例はすべてステロイドパルス療法と併用されており、死亡例は急性大動脈解離術後に使用された抗菌剤による TEN の 1 例のみであった。この症例は発症前より慢性腎不全のため透析を導入されており、入院時より全身状態が厳しく血漿交換療法の併用はできなかった。いずれの症例においても免疫グロブリン大量療法が施行した理由として、ステロイドパルス療法施行後の症状の進行や、感染症の合併などが挙げられ、ハイリスク症例やステロイド抵抗性の SJS や TEN の治療法のひとつとして免疫グロブリン大量療法が有用であると考えられた。

③ステロイド薬＋血漿交換療法施行例

ステロイド薬全身投与と血漿交換療法が併用されたのは TEN の 1 例のみ (5.3%) であり、SJS ではみられなかった。この症例は心肺停止蘇生後に使用された IPM/CS による TEN の 1 例であった。TEN を発症時にはすでに集中治療室に入室しており、全身状態が著しく不良であったが、全血漿交換療法が著効し救命することができた。血漿交換療法による循環動態への影響が懸念されたが、内科主治医との連携により二重膜ろ過法ではなく全血漿交換療法を選択することが出来たのも救命できた大きな要因と考えられた。

④ステロイド＋免疫グロブリン大量療法＋血漿交換療法施行例

ステロイド薬全身投与に加え、免疫グロ

ブリン大量療法および血漿交換療法の両者を併用した症例は SJS、TEN とともに 1 例ずつであった。SJS の 1 例は基礎疾患として落葉状天疱瘡があり、SJS による皮疹部が経過中に落葉状天疱瘡の皮疹に置換されるような状態を認めたため、その治療も兼ねて二重膜ろ過法による血漿交換療法が施行された。TEN の 1 例はオメプラゾールに原因と考えられた 35 歳女性の症例であったが、急激な皮疹の進行があり最大表皮剥離面積が 90% に達した。しかしながら、重篤な基礎疾患がなかったことや若年であったことが幸いし、後遺症を残すことなく救命できた。

7) 平均入院日数

平均入院日数は SJS が 25.9 日 (0-109 日)、TEN が 36.8 日 (5-115 日) であった。さらに TEN では皮膚科入院後に転科し、合併症の治療を継続する症例も多くみられた。

8) 死亡率

死亡率は SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例) であった。死亡例のまとめを表 2 に示す。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。2000 年から 2005 年の間に本邦で報告された SJS と TEN の症例の死亡率は、SJS が 2.3%、TEN が 7.4% であったのと比較すると、高い傾向が認められた。しかしながら論文発表症例は死亡例を取り上げることが少ないため、単純比較は困難と思われた。

また、死亡した TEN 4 例の平均 SCORTEN 値は 3.75 であった。TEN 症例

全体の平均 SCORTEN 値は 2.3 であったことから、より重篤な症例が死亡していることが示された。しかしながら、敗血症の合併が多いことから、感染症管理の難しさも浮き彫りとなった。

D, E. 考察と結論

今回検討した SJS、TEN の平均年齢はいずれも 50 歳代であり、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、TEN とともに抗痙攣薬、NSAIDs および感冒薬、抗菌薬が多くみられた。TEN 症例の最大表皮剥離面積は平均 51.2% (10-100%) であり、重症例も多く含まれていた。これら患者背景は、本邦報告例のまとめとほぼ同様であり、症例数は少ないものの今回検討した症例が本邦における SJS、TEN を多少なりとも反映している可能性が示唆された。

SJS の治療の中心はステロイド薬単独療法、それもステロイド薬の通常投与であるのに対し、TEN ではステロイドパルス療法およびステロイド薬以外の治療法の併用が主に用いられたことが明らかになった。また、重篤な眼症状を呈していた SJS ではいずれもステロイドパルス療法が施行され、後遺症を残さず良好な経過を示しており、症例に応じてステロイドパルス療法などを試みることの重要性が示された。TEN では全身状態不良であっても全血漿交換療法を施行し救命できた症例もみられた。この症例が示すように、治療早期から病態を正確に把握し、血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法を積極的に施行することも必要と考えられた。

死亡率は SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例) であった。SJS の死因

として呼吸障害には十分注意が必要であると考えられた。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。Bastuji-Garin らは 165 例の TEN 症例を検討し、SCORTEN 値が 3 の群の死亡率は 35.3%、4 の群の死亡率は 58.3% であったことを報告している。死亡した TEN 4 例の平均 SCORTEN 値は 3.75 と高く、重症例であったことは明らかであるが、敗血症の合併の多さから感染症管理の重要性および難しさが改めて示された。しかしながら、ステロイド薬の全身投与を中心として行ってきた当科の死亡率は重症例を含むものの SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例) であり、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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (平成 19 年度)

1. 論文発表

総論

- 1) 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, 2007,8.
- 2) 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, 2007,10.
- 3) 池澤善郎：重症薬疹の治療。アレルギー・免疫, 14:446-447, 2007, 4.
- 4) 池澤善郎：アレルギー。日本臨新感染症学 上, 65:578-586, 2007.
- 5) 池澤善郎：重症薬疹の病態と治療。アレルギー, 56:1231-1239, 2007,10.

- 6) 池澤善郎：皮膚テストの意義. 日皮会誌, 117(13):2254-2258, 2007.
- 7) 相原道子：薬物アレルギー、総合臨床、56：1928-1933,2007.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.

原著

- 1) Yukoh Aihara, Reiko Ito, Shuichi Ito, Michiko Aihara, Shumpei Yokota: Toxic epidermal necrolysis in a child succееefully treated with cyclosporine A and methylprednisolone, Pediatrics International, 49:659-662, 2007.
- 2) Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zwnro-Ikezawa: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan fron 2000-2006, Allergology International 56, 419-425, 2007.
- 3) 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.

2. 学会発表

- 1) 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" in Seoul, 2007,6.

2)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.

3)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.

4)Muramatsu M, Aihara M, Takahashi Y, Kaniwa N, Ikezawa Z : Genetic predisposition tosevere cutaneous adverse drug response in Japan. 第 57 回日本アレルギー学会 秋季学術大会(シンポジウム), 横浜, 2007,11.

5) 相原道子：重症薬疹 Zwnro-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

6)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

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

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

表1. Treatments in patients with SJS and TEN

	SJS	TEN
No Corticosteroids	0	1(5.3%)
Steroid therapy	24(88.9%)	10(52.6%)
steroid pulse therapy	9(33.3%)	8(42.1%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy	2(7.4%)	6(31.6%)
Steroid therapy and Plasmapheresis	0	1(5.3%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy and Plasmapheresis	1(3.7%)	1(5.3%)
Total	27 cases (1)	19cases (4)

表2. Deceased cases of SJS and TEN

Case No. /age/sex	Causative drugs	Maximam skin detachment(%)	Severe complications	Treatments	Time to death [†]
TEN					
1 74/M	IPM/CS?	40%	Pneumonia DIC [§]	mPSL [‡] 1500mg/day × 3days, Immunoglobulin 20g/day × days	31 days
2 79/F	Supplement	>30%	Renal dysfunction Sepsis, DIC	Bethamesazone 20mg/day	28 days
3 54/M	Not determined	95%	Septic shock	PSL [¶] 40mg/day Cyclosporin A 35mg/day	66 days
4 39/F	Not determined	48%	Rhabdomyolysis Respiratory disorder	mPSL 1000mg/day × 3days, immunoglobulin 5g × 3days	8 days
SJS					
5 47/M	Not determined (IPM/CS? Amphotericin B?)	10%>	Respiratory disorder	PSL 60mg /day	24 days

[†]Time between the onset of eruption and death [§] DIC: Disseminated Intravenous Coagulation

[‡] mPSL ; methylprednisolone

[¶]PSL ;prednisolone

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

分担研究者 村松正明 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
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
協力研究者 宋イシューアン 東京医科歯科大学 難治疾患研究所

研究要旨:

カルバマゼピンによって入院加療を要した重症薬疹を発症した日本人症例 (n=22)を収集し、HLA-A,B,C,DR の Genotyping を行い、日本人の HLA アレル分布と比較した。その結果、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。これらが遺伝子マーカーとなるかどうかは、更に多くの症例を集めて検討する必要がある。

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、発症率は低いが、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例のケース群を得た。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。HLA アレル頻度の分布は既報の日本人の HLA アレル頻度を用いて比較検討した。

(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。

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-B*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-B*1502 の報告はなかった。日本人では HLA-B*1502 のアレル頻度は非常に低く、台湾人のアレル頻度と異なることも予想される。HLA-B では B* 3902 および HLA-A では A*3101 が発症者で多いが、これらがマーカーとなるかどうかは更に多くの症例を集めて検討する必要がある。

E. 結論

CBZ による重症薬疹症例の HLA Genotyping を行った。台湾人で認められた HLA-B*1502 は認めら

れず有為差のあるアレルも見いだされたが、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。

F. 健康危険情報

なし

J. 研究発表

学会発表：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. 2007.11.1-3. 横浜

論文発表：HLA genotypes in carbamazepine
induced severe cutaneous adverse drug
response in Japanese patients. Kashiwagi M et
al. submitted

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得：なし

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

眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型

分担研究者 木下 茂 京都府立医科大学 眼科学教授
協力研究者 外園 千恵 京都府立医科大学 眼科学講師
協力研究者 上田真由美 京都府立医科大学 眼科学

研究要旨 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群(SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis; TEN)はしばしば眼合併症を伴い、高度の視力障害を後遺症とする。これらの発症に関する素因を解明するため、眼合併症患者の血液を用いて遺伝子多型解析を行った。その結果 SJS/TEN 患者では、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、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 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た。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症(TEN)は、誘因となる薬剤投与の前に感冒様症状などウイルス感染症を思わせる前駆症状を呈することが多い。また慢性期においては眼表面に感染症を生じやすい。このような事実から SJS/TEN の発症や病態には、自然免疫異常が関与する可能性がある。

近年、病原体認識機構の Toll like receptor(TLR)が、自然免疫において重要であることが報告され、ウイルス感染に関与

する TLR3 が注目されている。そこで SJS/TEN の発症における自然免疫異常の関与について、TLR3 の遺伝子多型(SNP)解析を行い検討した。

また以前に我々は、SJS/TEN 患者の末梢血単球を用いて遺伝子発現解析を行い、LPS 刺激による IL4R の発現変化が健常人と異なることを報告した。そこで今回、IL4R 遺伝子多型について解析した。

B. 研究方法

1) SJS の患者 57 名と健常日本人 160 名の