

Shirakata Y, Kishimoto J, Tokumaru S, Yamasaki K, Hanakawa Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis. **J Dermatol Sci** 45:69-72, 2007

Ehama R, Ishimatsu-Tsuji Y, Iriyama S, Ideta R, Soma T, Yano K, Kawasaki C, Suzuki S, Shirakata Y, Hashimoto K, Kishimoto J: Hair follicle regeneration using grafted rodent and human cells. **J Invest Dermatol** 127:2106-15, 2007

Morita S, Shirakata Y, Shiraishi A, Kadota Y, Hashimoto K, Higashiyama S, Ohashi Y: Human corneal epithelial cell proliferation by epiregulin and its cross-induction by other EGF family members. **Molecular Vision** 13:2119-2128, 2007

Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Tohyama M, Hirakawa S, Hanakawa Y, Hashimoto K.: PPARgamma is an important transcription factor in 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced involucrin expression. **J Dermatol Sci** 50:53-60, 2008

学会発表

Hirakawa S, Kodama S, Brown LF, Paavonen K, Hashimoto K, Alitalo K, Detmar M.: Targeted overexpression of VEGF-A or -C in

the skin promotes lymph node lymphangiogenesis and metastasis 2nd International symposium on cancer metastasis and the lymphovascular system, Sanfrancisco, U.S.A., May 2-5, 2007.

Hirakawa S, Murakami S, Hashimoto K.: Milroy's disease : a case report of the congenital lymphedema pedigree The 15th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology, Jeju, Japan, June 2-3, 2007.

Yang L, Shirakata Y, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hashimoto K.: Development of a new skin equivalent model using de-epithelialized amnion membrane 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12, 2007.

Sayama K, Kajiya K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Nagai H, Akira S, Kishimoto J, Hashimoto K.: Ablation of TAK1 in mouse keratinocytes disturbed hair follicle development 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12, 2007.

Dai X, Shirakata Y, Sayama K, Tokumaru S, Hirakawa S, Tohyama M, Yang L, Hashimoto K.: PPAR-gamma is involved in 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced beta-defensin-3 and cathelicidin expression in normal keratinocyte. 68th Annual Meeting of

the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12,2007.

む)

1. 特許取得：なし

Shirakata Y, Yang L, Hashimoto K.: A new skin equivalent using de-epithelialized amnion membrane. 8th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama, November 15-17, 2007

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Drug-induced hypersensitivity syndrome における
cytomegalovirus 再活性化の検討

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)の経過中に認められる cytomegalovirus (CMV)の再活性化について検討を行った。CMVの再活性化時には scratch dermatitis・皮膚潰瘍、肝障害などの症状がみられ、再活性化はステロイド投与の有無に関わらずに認められた。また、CMV再活性化が認められた群は認められなかった群に比べて、高齢発症で、白血球中の human herpesvirus 6(HHV-6) DNA 量が多く検出され、さらに、発症時に血清 IgG 量の低下傾向を示していた。今後は CMV 再活性化時の治療について検討する必要がある。

A. 研究目的

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)を発症した症例では経過中に human herpesvirus 6(HHV-6)の再活性化が認められる。HHV-6の再活性化はほとんどの DIHS 症例で認められるが、一部の症例においては HHV-6のみならず、さらに数種のヘルペスウイルスの再活性化が検出され、多彩な臓器障害をもたらす。近年、これらのヘルペスウイルスの再活性化の中で、cytomegalovirus (CMV)は肺炎、脳炎、消化管出血（腸炎）など致死的な臓器障害をもたらすことが明らかになり、DIHSの予後因子として重要な役割を担っていると推測さ

れる。しかしながら、CMVの再活性化についてはステロイド治療との関連が1つの因子として示唆されてはいるものの DIHS 症例においては、どのような因子が CMVの再活性化を引き起こすのかについては解明されていない。そこで、教室経験 DIHS 症例について、CMV再活性化をきたした症例の特徴を解析するとともにそれらの症例を CMV再活性化が検出されなかった症例と検査所見等について比較検討を行った。

B. 研究方法

2002年～2006年間に杏林大学医学部皮膚科に入院した18 DIHS 症例を対象とした。

DIHS 経過中に経時的に数回にわたり real time polymerase chain reaction (PCR)法にて 10^6 白血球中の CMV DNA が 20 copies 以上検出された 6 症例を CMV 再活性化群としてその検出時期、臨床症状やステロイド治療との関連を検討した。さらに、同様に CMV の検索を行ったにも関わらず、一度も CMV DNA が白血球中に検出されなかった 12 症例を non-CMV 再活性化群として患者背景、検査所見などについて比較した。

C. 結果

CMV 再活性化群において個々の症例の基礎疾患や原因薬に一定の傾向は認められなかった。CMV 群の再活性化時の臨床症状は scratch dermatitis・上背部の皮膚潰瘍・消化管出血 (2 例)、紅斑丘疹様皮疹 (1 例)、肺炎 (1 例)、腰痛 (1 例)、発熱 (1 例)であった。CMV 再活性化は DIHS 発症から 4-7 週目にかけて認められ、多くの症例で 5 週目に検出された。また、CMV 抗原血症は検索しえたすべての症例で陽性であった。また、ステロイド治療との関連では 6 例中 2 例はステロイド投与を全く行わず補液のみによる治療であったにもかかわらず CMV の再活性化が認められた。さらに、CMV 再活性化群と non-CMV 再活性化群の比較で、発症時の年齢については CMV 群では 62.0 歳であったのに対して non-CMV 群では 45.4 歳で、DIHS 高齢発症例で CMV が

再活性化する傾向がみられた。性別では CMV 再活性化群で男:女が 5:1 であったが、non-CMV 再活性化群では 5:7 であり、男性 DIHS 症例で再活性化が検出されやすい傾向がみられた。また、発症時の血清 IgG 量は CMV 再活性化群で 776mg/dl、non-CMV 再活性化群で 885mg/dl であり、前者で IgG の低下傾向が認められた。DIHS では先行して HHV-6 の再活性化が検出されることから、白血球中の HHV-6 DNA 量の比較を行ったところ、CMV 再活性化群で $1.45 \times 10^4/10^6$ leukocytes、一方、non-CMV 再活性化群では $7.50 \times 10^1/10^6$ leukocytes であり、前者で HHV-6 DNA は有意に増加していた。

D. 考察

上記の結果より、DIHS において CMV の再活性化は、薬剤や基礎疾患に関わらず、高齢男性で、経過中に HHV-6 DNA が多量に検出され、さらに、発症時の血清 IgG 量がより低い症例で生じやすい傾向があることが明らかになった。CMV 再活性化時の臨床症状としては体幹に scratch dermatitis が先行し、その後に中央がクレーター状に陥凹する大豆大の皮膚潰瘍が出現したが、このような DIHS の皮膚潰瘍は AIDS 患者で認められる皮疹とは分布において全く異なっていた。この相違には CMV 再活性化に至る免疫学的な背景の違いや先行する潜伏するウイルスの再活性化などが関与している

可能性があると考えられる。従来、CMVの再活性化は免疫抑制剤投与の状況下で認められたとの報告が多いが、今回のDIHS症例の解析では約30%において、ステロイドの投与を行っていない（補液療法のみ）にも関わらずにCMVの再活性化が検出できた。この結果はDIHSにおいてステロイド治療はCMV再活性化の必須因子ではないことを示唆している。今後はDIHSにおいてCMV再活性化時に、どのような治療が適切なのかを検討する必要がある。

E. 結論

本研究により、DIHS症例においてCMV再活性化時の臨床症状や出現時期、CMV再活性化を引き起こしやすい患者の特徴などが明らかになった。次年度はCMV再活性化時に、どのような治療を行うかを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kano Y, Mizukawa Y, Hirahara K, **Shiohara T**: Mycoplasma pneumoniae infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria

in 3 people in a single family. *J Am Acad Dermatol* 57: S33-35, 2007.

2. **Shiohara T**, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 17(3): 201-208, 2007.

3. 武林亮子, 浅野祐介, 狩野葉子, **塩原哲夫**: つけまつ毛用接着剤によるアナフィラキシー. *皮膚病診療* 29(4): 397-400, 2007.

4. Kano Y, Sakuma K, **Shiohara T**: Sclerodermoid graft-versus-host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 156(5): 1061-1063, 2007.

5. **Shiohara T**, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 156(5): 1083-1084, 2007.

6. **塩原哲夫**: 専門医のためのアレルギー学講座 薬物過敏症のアレルギー機序とその検査. *アレルギー* 56(7): 649-654, 2007.

7. Hasannejad H, Takahashi R¹, Kimishima M, Hayakawa K, **Shiohara T**(¹Div. of Flow Cytometry): Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated

- proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 120(1): 69-75, 2007.
8. 塩原哲夫: 薬疹とウイルス感染症 薬疹とウイルス感染症の病態. 診断と治療 95(9): 1477-1485, 2007.
 9. 塩原哲夫: 薬疹とウイルス感染症 薬剤性過敏症症候群(DIHS). 診断と治療 95(9): 1486-1492, 2007.
 10. 塩原哲夫: シンポジウム 薬物による健康障害の早期発見とその対策 ウイルスの再活性化と多臓器病変を伴う重症薬疹. 日本内科学会雑誌 96(9): 1883-1887, 2007.
 11. 青田典子, 福原麻里, 平原和久, 塩原哲夫, 福岡利仁¹ (¹杏林大・医・腎内): 亜急性壊死性リンパ節炎を契機に発症した SLE の 1 例. 臨皮 61(10): 799-802, 2007.
 12. 塩原哲夫: 最新外用薬治療戦略ー私はいこうしているー 非ステロイド系抗炎症外用薬をどう使うか. *Monthly Book Derma*. 132: 90-95, 2007.
 13. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence in its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 62(12): 1439-1444, 2007.
 14. 塩原哲夫: 薬物による健康障害ー肺・肝・血液・皮膚ー 薬剤性過敏症症候群とウイルス感染. 治療 89(12): 3264-3270, 2007.
 15. 浅野祐介, 狩野葉子, 塩原哲夫: TNF - α 阻害薬による真性皮膚結核の 1 例. 臨皮 61(13): 1057-1060, 2007.
 16. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: *Drug Hypersensitivity*. Pichler WJ (Ed.). Basel, Karger, 2007. p. 251-266.
- 学会発表
1. 水川良子, 北垣英樹¹, 塩原哲夫(¹赤穂研究所大塚製薬株式会社): Neuromedin U は自然免疫とアレルギー性炎症の調節因子である. 日本研究皮膚科学会第 32 回年次学術大会・総会, 横浜, 平成 19 年 4 月 18 日.
 2. 高橋良¹, 塩原哲夫(¹杏林大・医・FCM): 皮膚へホーミングする制御性 T 細胞 (Treg) の増加はヘルペス属ウイルスの再活性化をもたらす. 日本研究皮膚科学会第 32 回年次学術大会・総会, 横浜, 平成 19 年 4 月 18 日.
 3. 塩原哲夫, 狩野葉子: DLST の結果をどう解釈するか. 第 106 回日本皮膚科学会総会, 横浜, 平成 19 年 4 月 22 日.
 4. 五味方樹, 白石由佳, 満山陽子, 堀田隆

之, 平原和久, 水川良子, 塩原哲夫: マイコプラズマ肺炎の経過中に発症した toxic epidermal necrolysis(TEN)の 1 例. 日本皮膚科学会第 812 回東京地方会 (城西地区), 東京, 平成 19 年 6 月 16 日.

5. 井上桐子, 青田典子, 平原和久, 狩野葉子, 塩原哲夫: 初診時 Stevens-Johnson syndrome(SJS)が疑われたヘルペス関連多形紅斑(HAEM). 日本皮膚科学会第 814 回東京地方会 (城西地区), 東京, 平成 19 年 9 月 8 日.
6. 平原和久, 佐藤洋平, 何川宇啓, 早川和人, 塩原哲夫: ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン®) により粘膜症状のみ出現した薬疹の 1 例. 第 58 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 京都, 平成 19 年 10 月 20 日.
7. 石田 正, 平原和久, 早川和人, 塩原哲夫, 橋本隆¹(¹久留米大・医・皮膚科): 当初 Stevens-Johnson 症候群を疑った Linear IgA/IgG bullous dermatosis の 1 例. 第 58 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 京都, 平成 19 年 10 月 20 日.
8. 青田典子, 浅野祐介, 塩原哲夫: インフルエンザワクチン接種後に生じた線状扁平苔癬の 1 例. 日本皮膚科学会第 817 回東京地方会 (四地区分会), 東京, 平成 20 年 1 月 19 日.
9. 塩原哲夫: シンポジウム 研究は臨床に

役立っているか. 第 71 回日本皮膚科学会東京支部総会・学術大会, 東京, 平成 20 年 2 月 10 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

1998年－2006年の Drug-induced hypersensitivity syndrome
(DIHS) 報告例の再燃に関する検討

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 1998年～2006年の9年間に報告された本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 症例137例のうち、再燃の回数が特定できた典型DIHS45例につき、再燃回数と臨床症状との相関を検討した。再燃を認めた症例の特徴として、1. 発症年齢の上昇、2. 皮疹出現までの投薬日数の短縮、3. 高熱、4. 末梢血白血球がより上昇し、高値であること、5. 肝障害がより重篤であること、6. HHV-6以外のヘルペスウィルスの再活性化がみられること、7. 合併症が多いことがあげられた。

共同研究者
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）
繁平有希（同大学院生）

再燃する二峰性の経過をしばしば示すことが知られている。この症状の再燃時にはサイトメガロウィルス（CMV）や Epstein-Barr ウィルス（EBV）の再活性化がみられることは以前より報告されている。しかしながら、症状の再燃とウィルスとの関係については未だ不明な点が多く、症状の再燃をもたらすその他の因子の存在も推測される。そこで、DIHS 症例における再燃をもたらす因子を明らかにする目的で、1998年から2006年の間に本邦で報告されたDIHS 症例について臨床症状やウィルス学的検査所見と再燃の有無および再燃回数との

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS）とは、抗けいれん薬カルバマゼピン等の特定の薬剤を内服開始後約2～6週間後に発症する重症薬疹である。DIHSは、原因薬剤を中止後も症状が遷延したり、発症後約2週～4週後に症状が

関連につき調査した。

B. 研究方法

1998年から2006年の9年間に本邦において原著論文として報告されたDIHS症例を医学中央雑誌より収集した。なお、1998年から2004年までは症例数が少ないため会議録も含め収集した。集めえた症例のうち、厚生労働省の診断基準に則り、主要所見1から7まですべての項目を満たすものを典型DIHSとして抽出し、再燃の有無および再燃回数により分類し、検討を行った。

集計した項目は性別、年齢分布、原因薬剤、発症までの日数、臨床症状、一般血液検査所見、治療と経過、ウイルス学的検査所見とした。記載のあった症例数が違うため、データ数は項目ごとに異なった。

C. 研究結果

集めえた症例は134例であり、このうち再燃の有無および再燃回数の特定できた典型DIHS症例は45例であった。平均年齢は48.0歳、男女比は21:24(1:1.14)であった。死亡例は再燃のなかった1例のみであった。

典型DIHS45例のうち、再燃なしが21例、再燃1回は16例、再燃2回以上は8例であった。結果のまとめを表1に示す。

1) 年齢と性

平均年齢は再燃なし群が43.9歳(12-75歳)、再燃1回の群が48.0歳(14-67歳)、再燃2回以上の群が58.5歳(40-86歳)であり、再燃回数の増加に伴って平均年齢がやや高くなる傾向が認められた。男女比は、再燃なし群が男性9例、女性12例で男女比が1:1.33とやや女性が多かったが、再燃1回の群と再燃2回の群はいずれも男女同数で、それぞれ8例ずつと4例ずつであった。

2) 主な原因薬剤

最も多かった原因薬剤はすべての群でカルバマゼピンであった。続いて、フェニトイン、塩酸メキシレチン、フェノバルビタールなどが多くみられた。これらの薬剤はどれもDIHSの原因薬剤としてよく知られたものであり、各群間で薬剤の種類に差はみられなかった。

3) 薬剤内服から皮疹出現までの日数

薬剤内服開始から皮疹出現までの日数の記載されていた症例は、再燃なし群が20例で平均日数は36.3日後(10-150日後)、再燃1回の群が15例で平均日数は30.5日後(5-65日後)、再燃2回の群が7例で平均日数は30.7日後(14-45日後)であった。3群に大きな差はなかったが、前述の検討と同様、再燃なし群に比べ再燃例のほうがわずかではあるが早く発症する傾

向があることが示唆された。

4) 臨床症状 (発熱)

皮疹以外の臨床症状の程度を評価するために発熱について検討した。発熱はほぼ全例で認められており、DIHS の特徴の 1 つと考えられた。そこで、発熱の程度を知るために 39 度以上の高熱を認めた症例を集計した。再燃なし群では 7 例 (33.3%)、再燃 1 回の群では 6 例 (37.5%)、再燃 2 回の群では 4 例 (50.0%) に 39 度以上の高熱がみられた。以上より、再燃あり群で高熱を伴う症例が多いだけでなく、再燃回数が多いほど高熱を伴いやすいことが示された。

5) 一般血液検査所見

一般血液検査所見は白血球数、好酸球数増多の有無、異型リンパ球出現の有無、肝障害について検討した。いずれも記載されている数値のうち、最高値のものを選択した。初診時は低値であっても、再燃時に高値を示した場合には再燃時の数値を採用した。白血球数が再燃 2 回以上の群でやや高値を示したが、再燃なし群と再燃 1 回の群では差はみられなかった。好酸球数増多の有無、異型リンパ球出現の有無ではいずれも再燃なし群、再燃 1 回の群、再燃 2 回の群で有意な差はみられなかった。

肝障害を評価する Alanine Aminotransferase (ALT) 値では、再燃

なし群が平均 249.0U/l (54-770U/l)、再燃 1 回の群が 345.8U/l (14-1058U/l)、再燃 2 回の群が 544.0U/l (70-1752U/l) であり、再燃回数が多いほど高値を示した。

6) ウィルス学的検査所見

HHV-6 に対する免疫応答と再燃との関連を検討するため、HHV-6 抗体価の示した最高値を集計し、HHV-6 抗体価が高くなる症例と高くない症例で何らかの差があるかを検討した。HHV-6 抗体価が 640 倍、1280 倍以上に上昇した症例の割合はわずかな差ではあったが、再燃回数に伴って減少した。2520 倍以上に HHV-6 抗体価が上昇した症例の割合は再燃 1 回の群が最も低かったが、再燃なし群と再燃あり群に分けると再燃なし群のほうがやや高かった。

HHV-6 以外のヘルペスウィルス (CMV、EBV、HHV-7) の再活性化がみられた症例は、再燃なし群がわずか 1 例 (4.8%) であったのに対し、再燃 1 回の群と再燃 2 回以上の群では 4 分の 1 以上の症例にみられた。

7) 治療

治療としてはステロイド薬の全身投与が大部分の症例に行われていた。メチルプレドニゾロン (mPSL) によるパルス療法やミニパルス療法が施行されたり免疫グロブリンなどのその他の治療法が施行された症例もあ

った。平均プレドニゾロン (PSL) 投与量はいずれの群でも中等量であり差はみられなかった。ミニパルスまたはパルス療法が施行された症例は、再燃なし群ではわずか3例 (14.3%)であったが、再燃1回の群や再燃2回以上の群では4例 (25%) と2例 (25%) と多かった。しかしながら、PSL60mg/day 以上の大量投与が行われた症例とパルス群を合わせると、各群間に差はみられなかった。

免疫グロブリンなどのその他の治療法が施行された症例の割合にはいずれの群でも差はみられなかった。

8) 合併症と死亡率

合併症を生じた症例は、再燃なし群が2例 (4.8%)、再燃1回の群が4例 (25.0%)、再燃2回の群が2例 (25.0%) であり、再燃のあった症例の方が合併症を生じやすいことが示された。合併症の内訳としては腎障害、糖尿病、甲状腺疾患などが認められたが、認められた疾患数が少ないため、群間の違いは明らかでなかった。

死亡例は再燃なし群に1例 (4.8%) みられたのみであった。

D, E. 考察と結論

DIHS における症状の再燃は、DIHS の重要な特徴の1つであると同時に DIHS の病態を解明する上での手がかりでもある。今回の検討では、再燃を

認めた症例の特徴として、1. 発症年齢の上昇、2. 皮疹出現までの投薬日数の短縮、3. 高熱、4. 末梢血白血球がより上昇し、高値であること、5. 肝障害がより重篤であること、6. HHV-6 以外のヘルペスウィルスの再活性化がみられること、7. 合併症が多いことがあげられた。

これはまず、より臨床症状が重篤な症例に再燃が多いことを示唆している。このような症例では、誘導された薬物アレルギーと再活性化した HHV-6 との相互作用が強力であるために重篤な組織障害を引き起こされていると考えられ、免疫異常の改善も遅れるために症状が遷延・再燃すると考えられる。また、発症初期には十分なステロイド薬が投与され、過剰に反応した免疫状態が抑えられたものの、ステロイド薬の減量に伴って症状が抑えきれなくなるために再燃した可能性も考えられた。

HHV-6 以外のヘルペスウィルスの再活性化の DIHS の再燃への関与についてはいままでにも指摘されているが、今回の検討でも再燃した症例で HHV-7、EBV、CMV の再活性化を伴った症例が多く認められた。しかしながら、経過中に継続的に各種ウィルスを測定している症例は多くはないと考えられ、更なる検討が必要と思われた。

また、今回の検討では、HHV-6 抗体価の上昇やステロイド薬使用量と再燃との関係については明らかな傾向は認められなかった。症例数の蓄積が必要と考えられた。

今回検討した典型 DIHS のみならず、

非典型 DIHS などを含めた DIHS128 例でも検討を行ったが、ほぼ同様の結果が得られた。しかしながら、今回の検討は文献報告例の検討であるため、再燃時の臨床像やウイルス学的検査結果など不明な点も多かった。そのため、今後さらに詳しい病歴を聴取した疫学調査による検討が必要と考えられた。

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. 日本臨床感染症学 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：小児の薬疹と薬剤性過敏症症候群(DIHS),小児科臨床：60：1409-1415,2007.
- 11) 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.

原著

- 1) 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.
- 2) Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 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.

4)山口絢子、三木智子、藤田浩之、長
谷川美紀、西 香織、高橋さなみ、一
山伸一、相原道子、池澤善郎：治癒ま
でに4ヵ月を要した塩酸メキシレチン
による drug-induced hypersensitivity
syndrome の1例-本邦22例の文献的検
討、皮膚臨床、49：39-44,2007.

5)渡辺千恵子、相原道子、工藤 誠、
金子 猛、高橋さなみ、池澤善郎：イ
ンフルエンザHAワクチンによる薬疹、
J Environ Dermatol Cutan
Allergol,1(2),119-123,2007.

2.学会発表

1) Ikezawa Z, Nakamura K, Mitani N,
Watanabe Ch, Aihara M : Severe
cutaneous drug hypersensitivity and
herpes virus infection. International
Symposium "Prevention of allergic
contact dermatitis and allergy" in Seoul,
2007,6.

2)Ikezawa Z, Inomata N, Matsukura S :
Late onset anaphylactic reactions to
Bacillus natto-fermented soybeans, which
are japanese traditional foods "Natto".
International Symposium "Prevention of
allergic contact dermatitis and allergy" in

Seoul, 2007,6.

3)Ikezawa Z, Watanabe C, Nakamura K,
Yamane Y, Shigehira Y, Ikezawa Y,
Aihara M : Drug-induced hypersensitivity
syndrome and herpes virus infection.
World Allergy Congress 2007, Bangkok,
2007,11.

4)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.

5)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.

6)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(シンポジウム),
横浜, 2007,11.

7)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

8)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

9) 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.

10) 繁平有希, 前田修子, 小岩克至, 井上雄介, 相原道子, 池澤善郎: フェニトインが原因として疑われた薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚科学会第814回東京地方会, 川崎, 2007,9.

11) 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.

12) 前田修子, 小岩克至, 相原道子, 山本栄治, 池澤善郎: 頻回の再燃を繰り返しかえした drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)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.

13) 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.

14) 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. 典型 DIHS 症例 45 例における臨床症状やウイルス学的特徴と再燃回数に関する検討

	再燃なし (21例)	再燃1回 (16例)	再燃2回以上 (8例)
男女比	1:1.33 (9:12)	1:1 (8:8)	1:1 (4:4)
平均年齢	43.9歳 (12-75歳)	48.0歳 (14-67歳)	58.5歳 (40-86歳)
主な原因薬剤	①カルバマゼピン 9例 ②フェニトイン 2例 フェノバルビタール 2例	①カルバマゼピン 10例 ②フェニトイン 1例 塩酸メキシレチン 1例 フェノバルビタール 1例	①カルバマゼピン 3例 ②フェニトイン 1例 アロプリノール 1例 塩酸メキシレチン 1例
内服開始から皮疹出現までの日数	36.3日後 (10-150日後)	30.5日後 (5-65日後)	30.7日後 (14-45日後)
39度以上の発熱	7例 (33.3%)	6例 (37.5%)	4例 (50.0%)
WBC(最高値)	25528.8 (11800-62500) μ l	23813.3 (14400-39360) μ l	30980.0 (16000-51300) μ l
好酸球数上昇(1500/ μ l以上)	12例 (57.2%)	5例 (31.3%)	5例 (62.5%)
異型リンパ球出現の有無	15例 (71.4%)	13例 (81.3%)	5例 (62.5%)
ALT(最高値)	249.0 (54-770) U/l	345.8 (14-1058) U/l	544.0 (70-1752) U/l
HHV-6抗体価(最高値) 640倍以上	17例/18例 (94.4%)	12例/13例 (92.3%)	6例/7例 (85.7%)
HHV-6抗体価(最高値) 1280倍以上	17例/18例 (94.4%)	11例/13例 (84.6%)	5例/7例 (71.4%)
HHV-6抗体価(最高値) 2520倍以上	12例/18例 (66.7%)	7例/13例 (53.8%)	4例/7例 (57.1%)
その他のヘルペスウイルスの 再活性化	1例/21例 (4.8%) HHV-7 1例	6例/16例 (37.5%) HHV-7 4例 CMV 1例 EBV、CMV、HHV-7 1例	2例/8例 (25.0%) CMVとHHV-7 1例 CMV 1例
治療 PSL 有無不明 なし <30mg/day 30-60mg/day 60mg/day< 量不明 平均PSL量 ミニバルス バルス	0例(0.0%) 6例(28.6%) 1例(4.8%) 4例(19.1%) 3例(14.3%) 4例(19.1%) 27.0mg/day 1例(4.8%) 2例(9.5%)	1例(6.3%) 1例(6.3%) 1例(6.3%) 7例(43.8%) 2例(12.5%) 0例(0.0%) 41.7mg/day 1例(6.3%) 3例(18.8%)	0例(0.0%) 2例(25.0%) 0例(0.0%) 4例(50.0%) 0例(0.0%) 0例(0.0%) 33.0mg/day 1例(12.5%) 1例(12.5%)
その他の治療	3例(14.3%)	2例(12.5%)	1例(12.5%)
合併症*	2例(9.5%) 肺炎1例 劇症肝炎1例	4例(25.0%) 糖尿病1例 甲状腺疾患1例 細気管支炎1例	2例(25.0%) 腎障害2例
死亡例	1例(4.8%)	0例(0.0%)	0例(0.0%)

*合併症:症例数で表示、内訳は疾患数で表示

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

重症型薬疹のアンケート作成の試み

—Stevens-Johnson 症候群 (SJS) / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 登録票—

分担研究者 飯島正文 昭和大学医学部皮膚科 教授
分担研究者 中村好一 自治医科大学公衆衛生学 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。今回我々は、SJS と TEN の診断基準および治療指針(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 2005 作成)をもとに両者の本邦における発症頻度を全国の皮膚科専門医研修施設に対してアンケートを行った。

共同研究者

渡辺秀晃(昭和大学医学部皮膚科)

北見 周(昭和大学医学部皮膚科)

A. 研究目的

欧米での統計は人口 100 万人あたり毎年 1～6 人の SJS の発症が、また TEN では 0.4～1.2 人と報告されている。わが国には医学的に吟味された発症率に関する疫学的データはないが、2000 年の厚生省 医薬品安全性情報による、重篤な皮膚障害(SJS、TEN を含む)の報告件数は、1999 年度末までの3年間で、882 件(年間 294 件)で、SJS+TEN の発症率は人口 100 万人あたり 2.9 人で、欧米とあまりかわらない。

そこで我々は、重症型薬疹の SJS と TEN の診断基準および治療指針(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 2005 作成)をもとに、本邦における発症頻度を簡単なアンケート形式で調査を試みた。

B. 研究方法

<調査対象施設の選定>

重症型薬疹を診断し、治療を行える施設として、全国の社団法人日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設(605 施設)を選定した。

各施設宛に葉書による簡単なアンケート調査を行った。

<調査内容>

1. 重症薬疹の疫学調査協力を要請

2. 各施設で経験された 2005 年、2006 年、2007 年の SJS の症例数

3. 各施設で経験された 2005 年、2006 年、2007 年の TEN の症例数

C. 研究結果

全国の 605 施設を以下の 4 地域に分けて、それぞれの項目について検討した。

東部(北海道、青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島、茨城、栃木、群馬、山梨、静岡、新潟、長野)、東京(東京、埼玉、千葉、神奈川)、中部(富山、石川、福井、愛知、岐阜、三重、滋賀、京都、大阪、奈良、和歌山、兵庫)、西部(岡山、広島、島根、山口、徳島、香川、愛媛、高知、福岡、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、鹿児島、沖縄)

1. 回答数

605 施設中 284 施設が回答(回答率 46.9%、西部、東京、東部、中部の順)、協力が得られた施設は 284 施設中 227 施設(81.1%、東京、東部、西部、中部の順)であった。

2. SJS 症例数

2005 年は 105 例(西部、東部、東京、中部の順)、2006 年は 151 例(東京、中部、東部、西部の順)、2007 年は 188 例(東京、中部、東部、西部の順)であった。3年間の合計は 444 例で、年平均 148 例であった。

3. TEN 症例数

2005 年は 34 例(中部、東京、西部、東部の順)、2006 年は 42 例(東京、西部、中部、東部の順)、2007 年は 63 例(西部、東京、東部、中部の順)であった。3年間の合計は 139 例で、

年平均 46.3 例であった。

SJS と TEN の比率(SJS:TEN)は 2005 年では 3.01:1、2006 年は 3.59:1、2007 年は 2.98:1 で3年間では約 3:1 で、地域別では東部は 4:1、東京は 3.2:1、中部は 3.3:1、西部は 2.5:1 であった。また SJS+TEN の発症は 583 件で年間 194.3 件であった。

D. 考察

重症型薬疹の多くは急激な病勢の進行により時に致死性の経過を辿ることも稀ではない。また SJS、TEN においては、迅速かつ適切な治療が行われない場合、下気道の拘束性呼吸機能障害、角膜障害を来す。特に後者では、角膜混濁をもたらす程度の差はあるが失明をきたすことや、睫毛欠損や眼球乾燥症状を後遺症として残す。

2000 年の厚生省 医薬品安全性情報による、重篤な皮膚障害(SJS、TEN を含む)の報告件数は、1999 年度末までの3年間で、882 件(年間 294 件)で、SJS+TEN の発症率は人口 100 万人あたり 2.9 人である。今回我々が行ったアンケート結果によると、SJS+TEN の発症は 583 件(年間 194.3 件)で、2000 年の厚生省報告件数より下回った。また SJS:TEN の比率は地域にて若干の差はあるものの約 3:1 であった。

E. 結論

重症型薬疹の SJS と TEN の診断基準および治療指針(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 2005 作成)をもとに本邦における頻度を簡単なアンケート

形式で調査を試みた。今後、詳細な調査登録票を発送し、調査を行うことにより有病率、死亡率、後遺障害などを明らかになり、発症予防や早期治療につながると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(平成 19 年度)

Rei Sagara, Tokio Nakada, Masafumi Iijima. Paraben allergic contact dermatitis in a patient with livedo reticularis. **Contact Dermatitis**. 58: 53-54, 2008.

Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Hashimoto k, Iijima M. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. **Br J Dermatol**. 158: 640-642, 2007.

Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. **Br J Dermatol**. 157: 934-940, 2007.

Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. **Br J Dermatol**. 156: 1083-4, 2007

Yamamoto A, Watanabe H, Sueki H, Nakanishi T, Yasuhara H, Iijima M. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK 222584 inhibits both the induction and elicitation phase of contact hypersensitivity. **J Dermatol**. 34: 419-29, 2007.

飯島正文. 重症薬物障害. 特に、重症薬疹の医療訴訟問題. アレルギー. 56(11): 1341-1345, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文. 医薬品副作用学-薬剤の安全性使用 Update- 皮膚粘膜眼症候群/中毒性表皮壊死症. 日本臨床. 65(Suppl 8): 336-340, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文. Stevens-Johnson 症候群等精神科病院で問題になる皮膚疾患について. 日精協誌. 26(7):46-52, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文. 薬疹 SJS, TEN 型. 目で見えるアレルギー性皮膚疾 (片山一郎, 古川福実 編). 東京:南山堂, 2007, pp 121-125

水野京子, 渡辺秀晃, 中田土起丈, 末木博彦, 飯島正文. ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン)による多発性固定薬疹の 1 例. **J Environ Dermatol Cutan Allergol**. 1 (2): 135-140, 2007.

村上順子, 中田土起丈, 秋山正基, 飯島正文,

肥後尚孝. アンダーーム軟膏による接触皮膚炎
症候群-パッチテストの至適濃度に関する考
察- 皮膚の科学. 6(3):242-245, 2007.

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

重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究

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 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis; TEN) について、レトロスペクティブな調査を行い、眼科的な特徴を明らかにするとともに治療について考察した。また発症の素因を解明するため、患者血液を用いて遺伝子多型解析を行った。SJS/TEN は結膜充血が発疹の出現に先行することが多く、また初期のステロイド眼局所投与が視力予後に影響した。TLR3 遺伝子多型に患者群と非患者群の間で有意な差を認めたことより、SJS の発症に自然免疫の異常が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

多型滲出性紅斑の重症型である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、高い致死率 (約 30%) のために急性期は内科的治療が主体となるが、救命しても高度の角膜混濁による視力障害が後遺症となる。慢性期の視力障害患者は全例で角膜上皮幹細胞が完全消失しており、急性期の高度炎症を制御してこれを回避すれば視力予後が著しく改善すると考えられる。このため、発症初期の眼科的な診断と治療が重要と考えられるが、発症が稀であるために初期の眼所見の特徴は不明であり、早期の眼科治療を詳細に検討した報告はない。

一方、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く、また慢性期においても眼表面に感染症を生じやすいことから、発症に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 が注目されていることから、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。

B. 研究方法

2005 年 11 月から 2007 年 3 月までに京都府立医科大学眼科を受診し、詳細な病歴を聴取した SJS 66 例 (平均年齢 42.9 歳) を対象とし、発症時の症状、発症時の診断、急性期の眼科