

HLA *A, B, C個々のデータを日本人での頻度と比較し相対危険度で判断すると、B*1518、B*5901、C*0704の相対危険度が高く、HLA *A, B, Cハプロタイプの相対危険度では、HLA-A*2402-B*5901-C*0102が高かった。HLA-B*5901を有する症例は5例中2例と高率であり、HLA-B*5901が日本人CBZ-SJSの素因候補として有力である。

軽症薬疹と重症薬疹で比較すると、発病因子候補としてのHLA-class Iはまったく異なり、それら発病因子候補の相対危険度は重症薬疹で高値であったことから、軽症薬疹と重症薬疹はそれぞれ固有の疾患感受性HLAを有している、あるいは軽症薬疹では発病因子としてのHLAの役割が弱い可能性が考えられる。

重症薬疹症例10例のサイトカインの検討では、急性期を主体に炎症性サイトカインのIL-1 β 、IL-6、Th1細胞の活性化を示唆するIFN γ 、IL-2の上昇が見られたが、Naive T細胞からTh1細胞への分化を誘導するIL-12は多くの症例で上昇しておらず、自己反応性Th1細胞を抑制する制御性T細胞の働きを示唆するIL-10も低下していなかった。増加したサイトカイン (IL-1 β 、IL-6、IFN γ 、IL-2) の中で特に大きく上昇していたのはIL-2であり、Th1細胞の活性化が重症薬疹の大きな病態因子である可能性がある。自己免疫疾患とは異なり制御性T細胞の機能は低下していないが、薬物による何らかの刺激でTh1細胞が活性化し、IL-2を分泌し、細胞障害性T細胞 (CTL) が活性化され、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導している可能性が強い。今後CTLの活性化マーカーであるGranzymeなどを測定していく予定である。

炎症性サイトカインのうちのTNF α の上昇は確認できなかったが、より安定なs TNFR1による検討を今後行う予定である。自己免疫疾患で上昇するIL-17には有意な上昇がなく、重症薬疹の特徴かもしれない。今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

難治てんかん患者における抗てんかん薬による重症薬疹の出現頻度は0.10%であった。

CBZによるSJS5例のHLA-class Iの相対危険度で判断すると、B*1518、B*5901、C*0704の相対危険度が高く、HLA *A, B, Cハプロタイプの相対危険度では、HLA-A*2402-B*5901-C*0102が高かった。HLA-B*5901が日本人CBZ-SJSの素因候補として有力である。

重症薬疹では薬物による何らかの刺激でTh1細胞が活性化し、IL-2を分泌し、細胞障害性T細胞 (CTL) が活性化され、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yukitoshi Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1, No. 3 : 291-302.
2. Yukitoshi Takahashi, Kazumi Matsuda, Yuko Kubota, Jiro Shimomura, Etsuko Yamasaki,

- Tatsuya Kudo, Katsuyuki Fukushima, Hitoshi Osaka, Noriyuki Akasaka, Atsushi Imamura, Shinji Yamada, Naomi Kondo, Tateki Fujiwara, Vaccination and infection as causative factors in Japanese patients with Rasmussen syndrome: Molecular mimicry and HLA class I, *Clinical & Developmental Immunology*, 2006; 13(2-4): 381-387.
3. Yukitoshi Takahashi, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, 2008; 64: 110-111.
 4. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, *J Neuroimmunology*, 2008; 203: 180.
 5. Yukitoshi Takahashi, Jyun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, in press.
 6. Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara, Autoantibodies to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
 7. Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody. *J Child Neurology*, 2008; 23: 228-230.
 8. Takashi Ichiyama, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa, Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis, *Cytokine* 2008; 44: 149-153.
 9. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Jun-ichi Sawada, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Masamichi Abe, Hiroko Ikeda, Mariko Kashiwagi, Yixuan Song, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, HLA-B locus in Japanese patients with

- anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1617-1622.
10. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera, Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy, *Epilepsia*, 2008; 49(12): 2041-2049.
 11. Kiyoshi Fukaya, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS, *Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice*, in press.
 12. Mariko Kashiwagi, Michiko Aihara, Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamazaki, Yumiko Yamane, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Zenro Ikezawa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients, *J Dermatology*, in press.
2. 学会発表
1. Yukitoshi Takahashi, Shigeo Nishimura, Hisano Nishimura, Takeki Fujiwara, Seizure predisposition and epileptogenesis in patients with Rasmussen syndrome. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Symposium: Seizure predisposition and epileptogenesis, 2006年7月19-21日, Kyoto.
 2. 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20日~22日、京都。
 3. 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5-7日、大阪。
 4. 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症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5-7日、大阪。
 5. 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1-2日、福岡。
 6. Masaaki Muramatsu, Michiko Aihara,

- Mariko Kashiwagi, Yukitoshi Takahashi, Zenro Ikezawa, Naoko Kaniwa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response: difference between Japanese and Han-Chinese, 13th International genome congress, Sep 26-Oct 1st, 2008.
7. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, An exploratory study of genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients: a nation-wide multi-center study in Japan, International Society for the Study of Xenobiotics, October, 12, 2008, Sandiego.
 8. Kouichi Kurose, Yoshiro Saito, Masahiro Tohkin, Nahoko Kaniwa, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Yukitoshi Takahashi, Hirokazu Furuya, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Jun-ichi Sawada, Ryuichi Hasegawa, Association between HLA alleles and carbamazepine- and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, International Society for the Study of Xenobiotics, October, 12, 2008, Sandiego.
 9. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, 9th International Congress of Neuro Immunology, October 26-30 2008, Fort Worth, Texas.
 10. 高橋幸利、西村成子、角替央野、藤原建樹、丹羽憲司、卵巣奇形腫を合併する急性辺縁系脳炎・脳症 16 症例の臨床特徴と抗 GluRe2 抗体、第 20 回日本神経免疫学会学術集会、2008 年 4 月 17-18 日、新潟。
 11. 高橋幸利、分野別シンポジウム No6 「脳炎・脳症の新しい概念、病態、治療」非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、第 111 回日本小児科学会、2008 年 4 月 25 日-27 日、東京。
 12. Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Josep Dalmau, Symposium on anti-NMDAR antibodies encephalopathy, Acute limbic encephalitis and NMDA Receptor, 第 49 回日本神経学会、2008 年 5 月 15-17 日、横浜。
 13. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児の急性辺縁系脳炎における抗 GluRe2 抗体の意義、第 50 回日本小児神経学会、2008 年 5 月

28-31日、東京。

14. 斎藤嘉朗、頭金正博、黒瀬光一、澤田純一、長谷川隆一、外園千恵、木下茂、高橋幸利、古谷博和、村松正明、松永佳世子、相原道子、池澤善郎、鹿庭なほ子、日本人におけるステープルス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関する HLA タイプの探索 (第一報)、平成 20 年度免疫毒性学会、2008 年 9 月 11 日-12 日、東京。
15. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、藤原建樹、鹿庭なほ子、斎藤嘉朗、相原道子、個に応じた医療を目指して、カルバマゼピンによる重症薬疹に係わる HLA の研究、日本人類遺伝学会 第 53 回大会、2008 年 9 月 27-30 日、横浜。
16. 市山高志、庄司紘史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川 漸、非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析：単純ヘルペス脳炎との比較検討、第 13 回日本神経感染症学会、2008 年 10 月 10-11 日、東京。
17. 中嶋秀人、細川隆史、杉野正一、木村文治、花房利昭、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析、第 13 回日本神経感染症学会、2008 年 10 月 10-11 日、東京。
18. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症における抗 GluRe2 抗体のエピトープの意義、第 13 回日本神経感染症学会、2008 年 10 月 10-11 日、東京。
19. 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、山崎悦子、角替央野、西村成子、藤原建樹、

ラスムッセン症候群の CD8⁺T 細胞の分子免疫学的病態研究、トランスレーショナルリサーチセッション、第 42 回日本てんかん学会、2008 年 10 月 18-19 日、東京。

20. 鹿庭 なほ子、斎藤 嘉朗、頭金 正博、黒瀬 光一、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、日本人における重症薬疹発症に関連するパイオマーカの探索、日本薬学会第 129 回年会、2008 年 3 月 26 日～28 日、京都。
21. 頭金正博、鹿庭なほ子、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、ステープルス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連する遺伝子多型の網羅的探索、日本薬学会第 129 回年会、2008 年 3 月 26 日～28 日、京都。

G. 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

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

重症薬疹罹患者および正常者血液サンプル収集と、通常の方法では解析困難な
遺伝性神経・筋疾患に対するゲノム解析手技改良の研究

研究分担者 古谷博和 国立病院機構 大牟田病院臨床研究部長
研究協力者 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
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
福田 亨 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター
片桐岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター
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 重症薬疹の発症に関与する日本人特有の遺伝子多型を調べるために重症薬疹発症者及び正常者の血液サンプルを収集した。重症薬疹の症例集積としては、これまでに重症薬疹症例 9例、抗けいれん剤服用非発症例 27例を登録した。

またゲノム上のマイクロサテライトや SNPs を含む遺伝子多型を検出する上で、PCR が利用できない遺伝性神経・筋疾患がいくつかあり、それを検出する方法の開発を行い実際に応用した。さらに極めて稀な進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症(FOP))のユニークな変異を検出し、その原因遺伝子発現とハプロタイプ解析を行った。方法 ミニゲル電気泳動装置 Mupid・2 を用いた、簡略かつ迅速化した改良サザンプロット法(特許出願中)を開発し、methylation specific PCR 法と組み合わせる事で、短いドデカマーリピート延長で発症する Unverricht-Lundborg 病(以下 ULD)を見逃すことなく診断するためのプロトコールを作成した。また日本人 FOP 症例では ALK2 遺伝子の解析を行うとともに、その周辺 22 個の SNPs を解析し、正常同胞のハプロタイプと比較した。また発現ベクターに組み込んだ ALK2(R206H)と ALK2(G356D)を Smad1/5/8 や BMP4 と C2C12 細胞に導入し、骨芽細胞分化の指標である ALP 活性を測定した。結果 Mupid・2 を用いた、簡略かつ迅速化した改良プロット法を用いることで、これまでよりも約半分の時間で容易に、しかもノーザンプロット法の場合は有害なフォルムアルデヒドを用いずに長いリピート延長の場合でもシャープなバンドを検出することが出来るようになった。また日本人 FOP 症例では、世界で初めての ALK2(R206H)でなく ALK2(G356D)で発症する症例を発見した。さらに、その患者さんの ALK2 周辺の SNPs ハプロタイ

ブは同胞と一致し、遺伝子発現量もそのパターンも ALK2(R206H)と差はなかった。また ALP 活性は R206H で G356D より高く、正常型では低かった。

結論 改良プロット法は ULD のみならず、PCR 法で遺伝子診断が極めて困難な筋強直性ジストロフィー1型(DM1)、2型(DM2)、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー(FSH)、脊髄小脳変性症10型(SCA10)などにも応用可能であることが明らかになった。ユニークな ALK2(G356D)を有する FOP 症例は突然変異で出現した可能性が高く、ALK2(G356D)と ALK2(R206H)は筋芽細胞に Smad-BMP 系を介して骨化を起こすが、ALK2(G356D)で ALP 活性が ALK2(R206H)より低いことは、G356D での遅い症状の進行を反映する可能性が示唆された。

A. 研究目的

1. ゲノム解析手技改良

ゲノムの解析には現在 PCR 法が広く用いられているが、神経・筋遺伝性疾患の中には、その分子病態上 PCR 法が使えない疾患がいくつかある。このような疾患としては、Unverricht-Lundborg 病(以下 ULD)、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)、2型(DM2)、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー(FSH)、脊髄小脳変性症10型(SCA10)などがあり、これらの疾患の診断、研究にはいまだに手技の習熟が必要で、時間、費用がかかり、解析数も限られるサザンプロット法、ノーザンプロット法が用いられており、必然的に診断、病態解析研究は遅れる傾向にある。そこで今回市販のミニゲル解析装置を用いた、簡略かつ迅速化した改良サザン・ノーザンプロット法を開発し、これらの疾患の診断に役立てることを目的とした。

2. FOP 原因遺伝子の解析

進行性骨化性筋炎(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。

FOPの原因遺伝子はALK2(ACVR1と呼ばれることもある)であることが2006年に判明したが、2008年の段階で世界中、異なる人種、民族の間もR206H変異以外の異常は見いだされていない。

我々は2008年に、典型的で経過のやや長い日本人FOP患者を見いだしたので、そのALK2遺伝子を解析し、そのハプロタイプ解析と、遺伝子の発現に関して検討を行った。

3. 重症薬疹症例及びコントロール検体収集

また、重症薬疹の発症に関与する日本人特有の遺伝子多型を調べるために重症薬疹発症者及び正常者の血液サンプルを収集した。

B. 研究方法

1. ゲノム解析手技改良

ミニゲル電気泳動装置としては、Mupid-2 (アドバンス社)を用いた。この6×5.5cmのミニゲルに制限酵素処理したゲノムDNAもしくはRNAをアプライし、最長1時間で電気泳動して、トランスファーバッファーを用いない方法で4・5時間のプロットティングを行い、通常の方法でハイブリダイゼーション、オートラジオグラフィを行った。なおRNAプロットティングの場合には、ゲルや泳動バッファーにホルムアルデヒドは用いず、通常のTAEバッファーで電気泳動を行った。

この装置を用いてULD, DM1, DM2症例の遺伝子診断を行った。

2. FOP原因遺伝子の解析

臨床的にFOPが疑われた症例について、御本人、御兄弟の同意の下にALK2を解析した。発端者の両親は既に死亡しており、そのALK2変異を調べることは出来ないで、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患者さんのALK2遺伝子を解析し、兄弟間でALK2遺伝子周辺のSNPs解析を行い、ALK2変異のこの家系内での由来を検討することにした。ALK2およびそのゲノム上0.5Mbの領域に存在するTag SNPs 20個を、HapMapデータベース(<http://www.hapmap.org/>)より選んで、SNPをダイレクトシーケンス法で解析した。発現ベクターに組み込んだALK2(R206H)とALK2(G356D)、コントロールALK2(WT)を、ルシフェラーゼ活性を調べることでBMP-2活性を測定できるプラスミド(IdWT4F-luc)やSmad 2・3活性を測定できるプラスミド(CAGA-luc)とリポフェクタミンを用いてC2C12細胞に導入し、骨

芽細胞分化の指標であるALP活性を測定することで、それぞれの変異の骨化への関与を測定した。

(倫理面への配慮)

ALK2遺伝子解析については、FOP患者さんおよびその御家族からの承諾を得た。また、これらの研究は大牟田病院倫理委員会で倫理面の問題がないと判断され、研究実施の承諾を得た。

C. 研究結果

1. ゲノム解析手技改良

Mupid-2を用いたゲノムDNAプロットティングでは、旧来の方法ではハイブリダイゼーションまで2日かかる所が、6時間でハイブリダイゼーションに持って行くことが出来、しかもオートラジオグラフィ後のシグナルも、旧来の方法に比べて鮮明であった。RNAプロットティングを行った場合、ゲルや泳動バッファーにホルムアルデヒドを用いなくても短時間で鮮明なバンドを得ることが出来た。

2. FOP原因遺伝子の解析

FOP患者さんのALK2 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。また、定量的real-time PCR法で調べたALK2遺伝子の発現量解析では、ALK2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。

ALK2 遺伝子周辺約 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。

ALK2(R206H) と ALK2(G356D) の筋芽細胞での過剰発現は、Smad1/5/8 のリン酸化を促進し、IdWT4F-luc でのルシフェラーゼ活性を ALK2(WT) に比較して高めること、すなわち BMP-2 の活性を高めることが確認された。また、ALP の活性もこれらの変異を有する ALK2 で高くなること、すなわち筋芽細胞で骨化が生じることも確認された。しかし、ALK2(G356D) の活性は ALK2(R206H) に比べて弱く、これらの活性は BMP によって Smad 系を制御するシステムを抑制する薬剤(Dorsomorphin)を加えた場合は抑制された。

3. 重症薬疹症例及びコントロール検体収集

重症薬疹の症例集積としては、これまでに重症薬疹症例 9 例、抗けいれん剤服用非発症例 27 例を登録した。

D. 考察

1. ゲノム解析手技改良

Mupid-2 ミニゲル電気泳動装置を用いて短時間に小さなゲルを用いて DNA/RNA プロットングを効率良く、なおかつ短時間で行えることがわかった。この装置を用いると、オートラジオグラフィ後のシグナ

ルが、旧来の方法に比べて鮮明になるが、これは Mupid-2 が電気泳動の電源としてきれいな直流ではなく、パルス状の整流波形を用いているため、パルスフィールド電気泳動に近い形で、巨大なゲノム DNA 分子やリピートが延長した長い DNA などが泳動されるためでないかと考えられた。またこのシステムを用いることで、RNA プロットングでは有害なフォルムアルデヒドを用いなくても良くなった。

ULD は cystatin B 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、その診断はサザンプロットングで行われている。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、この場合旧来のサザンプロット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。今回ミニゲル電気泳動装置である Mupid-2 と改良したサザンプロットング法を用いて、簡便で短い時間でゲノムサザンプロットング法を行い、シャープなバンドを得る方法を開発してきたので、今回 ULD の場合は、methylation specific PCR 法と組み合わせる事で、短いドデカマーリピート延長で発症する ULD を見逃すことなく診断するためのプロトコールが作成された。

2. FOP 原因遺伝子の解析

ALK2(G356D)変異を有する FOP 症例の御両親は既に亡くなされており、遺伝情報を得ることが出来なかった。しかし患者さ

んとその二人の御兄弟のゲノム DNA について、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、ハプロタイプ解析を行った結果、患者さんは健康な発端者のお姉さんと全く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 (G356D) は R206H の多くの症例と同じく、de novo 変異である可能性が極めて高いことが判明した。

また、ALK2(G356D) 変異は ALK2(R206H) 同様に、BMP によって Smad 系を制御するシステムによって筋芽細胞の化骨化を起していることが確認されたが、その活性は ALK2(R206H) に比べると有意に低かった。この事はこの患者さんが ALK2(R206H) を有する典型的な FOP 患者さんに比べて先天的な奇形が多く存在しているのに、経過が遅いことと関係している可能性も考えられた。

E. 結論

1. Mupid-2 ミニゲル電気泳動装置を用いた DNA/RNA プロット法は PCR 法で遺伝子診断が極めて困難な ULD だけではなく、筋強直性ジストロフィー1型(DM1)、2型(DM2)、顔面肩甲上腕筋ジストロフィー(FSH)、脊髄小脳変性症 10 型(SCA10)にも応用可能であることが明らかになった。

2. ACVR1 に G356D 変異を有する日本人 FOP 症例は、de novo 変異で出現した可能性が高いこと確認した。

3. ALK2(G356D) 変異は ALK2(R206H) 変異同様に、BMP によって Smad 系を制御するシステムによって筋芽

細胞の化骨化を起しているが、その程度は ALK2(R206H) 変異よりも軽く、この事が臨床症状に反映されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, Ohyaig Y, Fukumaki Y, Fujii N. 2006. An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit. *J Biochem Biophys Meth*: 68: 139-143.
- 2) Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyaig 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.
- 3) Fukuda T, Kanomata K, Nojima J, Kokabu S, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Komori T, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nakayama K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Haga N, Furuya H, Katagiri T. 2008. A unique mutation of ALK2, G356D, found in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva is a moderately activated

BMP type I receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 905-909.

2. 学会発表

- 1) Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, Arahata H, Fukumaki Y, Fujii N. An improved method for Southern DNA and Northern RNA blotting using a Mupid-2 Mini-Gel electrophoresis unit for diagnosis of DM1 and 2. 6th The International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting (IDMC-6, September, 12 - 15, 2007), University of Milan, Milan, Italy, Sep. 13, 2007.
- 2) Furuya H, Ikezoe K, Ohyagi Y, Motomura K, Kira J, Fukumaki Y, Fujii N. A case of fibro-dysplasia ossificans progressiva with a novel mutation of the activin receptor type 1 (ACVR1) gene. The 132nd Annual Meeting of the American Neurological Association in Marriott Wardman Park, Washington DC, USA, October 8, 2007.
- 3) Furuya H, Ikezoe K, Fujii N, Kira JI, Arahata H, Fukumaki Y. A case of fibro-dysplasia ossificans progressiva with a novel mutation (G356D) of the activin receptor-like kinase 2(ALK2) gene. The 13th conference of World Muscule Society(WMS13) in Newcastle upon Tyne, New Castle, UK, Sep 29 - Oct 2, 2008.
- 4) Furuya H, Shigeto H, Ohyagi Y, Fujii N, Fukumaki Y, Kira JI. Unverricht-Lundborg disease with shorter expansion of dodecamer repeats diagnosed by RT-PCR. The 133rd Annual Meeting of the American

Neurological Association in Grand America Hotel, Salt Lake City, Utah, USA, Sep 21-24, 2008.

- 5) 古谷博和、池添浩二、永田倫之、藤井直樹、服巻保之。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(FOP)症例。第48回日本神経学会総会。名古屋国際会議場。名古屋。2007年5月17日(木)
- 6) 古谷博和、藤井直樹、重藤寛史、吉良潤一(九州大学神経内科)、服巻保幸(九州大学遺伝情報実験センター)。短いリピート延長を有するUnverricht-Lundborg病(ULD, EPM1)のCSTB遺伝子発現とメチル化の検討。第31回日本分子生物学会年会。2008年12月11日(木)。神戸ポートアイランド

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

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

3. その他

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

研究分担者 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 矢上 晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 講師
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 本研究班において、研究分担者松永は、症例の集積と班全体で集積した症例の確定診断を担当した。藤田保健衛生大学病院においては、2例のSJS症例と疑い例5例を経験し、うち疑い例1例を除いて本研究へ登録した。いずれも早期に診断後、被疑薬の投与を中止し、γグロブリンとプレドニゾン、あるいは、ステロイドパルス療法等により治療を開始し、後遺症を残さずに治癒した。なお、疑い例は、早期治療の開始によりSJS/TENに進展しなかったことも考えられる。

3年間を通じて、39例の集積症例について、提出されたケースカードを重症薬疹研究班診断基準2005のスティープン・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)の診断基準に照らし合わせて、副作用名の確定診断を行った。39例のうち、10例がSJS、11例がTENと診断され、SJS/TENのいずれかと診断された1例では、びらんの面積記載がないために帰属を確定できなかった。SJS/TENの可能性が高い症例や確定には至らなかった症例が10例あった。また、7例についてはSJS/TENの可能性が否定された。確定診断に至らなかった要因には、ケースカードの所見に粘膜病変の記載、発熱の有無の記載、皮膚の病理組織所見などの欠落があげられる。

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、重症薬疹のなかでも視力障害の後

遺症を伴うことが多い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にした。

著者らは、遺伝子マーカーを検討するための症例の集積を分担し、また、研究班全体で集積した症例の確定診断を分担した。

B. 研究方法

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、症例を登録した。また、皮膚科専門医以外の研究分担者が登録した症例、及び、NIHS 症例集積システムで登録された症例について、診療情報を解析し、重症薬疹研究班診断基準 2005¹⁾ に従って SJS、TEN の診断を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学医学部の倫理委員会より承認を得て、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されており、診療情報は、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) 藤田保健衛生大学医学部における症例集積

藤田保健衛生大学医学部における SJS 症例及び疑い症例について、性別、年齢、原疾患、服用薬、症状を示す。

症例 1: 53 歳女性。既往歴に心肥大、喘息。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。発熱、咽頭痛が増悪し、眼球結膜充血、口腔粘膜はびらん、全身に非典型的な多形紅斑出現。皮膚生検組織では、基底層に液状変性、satellite cell necrosis が存在。SJS と診断された。

症例 2: 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 日後に発症。発熱、口腔粘膜びらん、眼球結膜充血、非典型的な多形紅斑出現。皮膚生検組織では、基

底層に液状変性、satellite cell necrosis が存在。SJS と診断された。

症例 3: 47 歳男性。既往歴: 糖尿病とてんかん。フェノバルビタールを 10 年以上服用しているほか、発症 17 日前よりバイナス、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。

症例 4: 57 歳男性。既往歴に特記すべきことなし。アモキシシリン、ミノサイクリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム服用。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、皮膚病理組織学的検査では、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。SJS 疑い例と診断した。

症例 5: 18 歳女性。既往歴はうつ病。アモキシサン、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ていた。38.5 度の発熱、口腔内にびらんと顔面から頸部体幹にかけて、非典型的な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では、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。SJS 疑い例と診断した。

症例 6: 65 歳女性。双極性障害のためにカルバマゼピンを服用していた。発熱が 38°C 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。

症例 7: 53 歳女性。心房細動のためにワソラン内服 14 日後発症。下口唇、口腔粘膜にびらんあり、眼球結膜充血なし。四肢、体幹に非典型的なターゲット状多形紅斑が多発していた。皮膚病理組織検査では、表皮内に軽度の海綿状態とリンパ球の浸潤をみる。38°C を超える発熱がないために、SJS 疑い

例と診断した。

(2) 集積症例の診断

3年間を通じて、39例の集積症例について、副作用名の確定診断を行った。10例がSJS、11例がTENと診断され、SJS/TENのいずれかと診断された1例では、びらんの面積記載がないために帰属を確定できなかった。SJS/TENの可能性が高い症例や確定には至らなかった症例が10例あった。また、7例についてはSJS/TENの可能性が否定された。

D. 考察

研究者の施設では、SJS/TEN およびDIHSなどの重症薬疹の早期発見に努めた。しかし、治療を早期に十分行ったことによって、1505床の大病院にもかかわらず、研究期間に重症化した薬疹症例が少なく、むしろ、重症薬疹の診断基準を完全に満たさない症例が増えた。このような早期治療例に遺伝子多型と、典型的SJS/TEN症例の遺伝子多型とを比較することによって、早期治療の有用性が検証できる可能性があると考えられる。一方、ケースカードによる症例診断では、確定診断に至らなかった要因には、ケースカードの所見に粘膜病変の記載、発熱の有無の記載、皮膚の病理組織所見などの欠落があげられる。

E. 結論

藤田保健衛生大学病院においては、2例のSJS症例と疑い例5例を経験し、うち疑い例1例を除いて本研究へ登録した。また、3年

間で、39例の集積症例について、副作用名の確定診断を行い、10例がSJS、11例がTENと診断され、1例がSJS/TENのいずれかと診断された。残りの内、10例はSJS/TENの可能性が高く、例についてはSJS/TENの可能性が否定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 安部正通、矢上晶子、中澤有里、加藤弥寿子、松永佳世子、大野元嗣:薬剤アレルギーの精査でラテックスアレルギーが判明した1例. 日本ラテックスアレルギー研究会会誌 10 (1): 68-73
- 3) 山北高志、松永佳世子:皮内反応で確認できたスルパクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウムによるアナフィラキシー型薬疹. Visual Dermatology 7 (3): 290-292
- 4) 安部正通、矢上晶子、中川真実子、佐野晶代、松永佳世子:HLA 解析を行ったStevens-Johnson syndromeの2例. 投稿中

2. 学会発表

- 1) 安部正通、矢上晶子、菅谷直樹、中川真実子、稲葉弥寿子、佐野晶代、松永

佳世子：Stevens-Johnson 症候群 (SJS)
の 2 例と SJS 疑い例の 5 例. 第 38 回日
本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総
会学術大会、2008. 10、大阪

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

わが国における重症薬疹の治療の現状と横浜市立大学皮膚科における治療法の検討

研究分担者 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
協力研究者 相原 道子 横浜市立大学附属病院 教授
協力研究者 池澤 優子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 助教
協力研究者 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

研究要旨 重症薬疹である Stevens-Johnson 症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死症 (TEN) についてわが国の治療の現状を、論文報告例の調査により明らかにした。さらに、2000 年以降の当科における SJS および TEN の治療と予後について検討した。

1. 2000~2005 年の 6 年間に本邦において原著論文として報告された SJS43 例、TEN54 例を調査した。SJS および TEN の症例の大部分でステロイドの全身投与が行われ、その多くはパルス療法を含む大量投与であった。ステロイド大量投与を施行しても病勢のコントロールが困難な場合には、免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法 (単純血漿交換法 (PE)、二重膜濾過血漿交換法 (DFPP)) が施行されることがあり、それらの症例の多くは有効と報告されていた。

2. 2000 年から 2007 年の 8 年間に当科 2 施設で経験した SJS は 27 例 (平均 57.3 歳、男性 10 例、女性 17 例)、TEN は 19 例 (平均 53.2 歳、男性 8 例、女性 11 例) であった。大学病院という性質上重篤例が多く、治療はパルス療法を含むステロイド大量投与が中心であった。死亡率は SJS 3.7%、TEN 21.1% であり、死亡例の多くは敗血症などの感染症を併発していた。ステロイドの効果不十分な症例では免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法が併用され (併用例 SJS 11.1%、TEN 42.1%)、そのうち死亡したのは免疫グロブリン大量療法を併用した 1 例のみであった。全身状態の悪い例では PE は DFPP と比較して安全性が低いとされるが、ICU 管理下にあった TEN の重篤例においても副反応なく安全に PE を施行し得たことから、全身状態悪化症例においても PE は有用であることが示唆された。

以上より、感染症管理の難しさはあるものの、適切なステロイド薬の投与と大量ガンマグロブリン療法やアフェレシス療法は SJS および TEN に有効な治療法であり、予後を改善させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (TEN) は高熱とともに全身性の紅斑、水疱、びらんと粘膜疹を認める重篤な皮膚疾患であり、その原因の多くは薬剤である。重篤な皮膚粘膜症状に加え、肝臓、腎臓、呼吸器、消化管

などの多臓器にわたる障害や敗血症などの感染症をしばしば伴う。治療法としてはステロイド薬の全身投与のほか、免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法 (プラズマアフェレシス) が試みられている。しかしながら、治療に難渋することも少なくなく、特に TEN は今もって死亡率が高い疾患

である。また、SJS、TEN とともに後遺症として視力障害があげられ、社会的に問題となっている。

そこで、近年の論文報告例からわが国における治療の現状を調査し、さらに 2000 年以降の当科における SJS および TEN の治療と予後について検討した。治療法では特にステロイド大量療法および併用療法のうちのアフェレシス療法の有効性に着目した。アフェレシス療法には単純血漿交換法 (plasma exchange: PE) と二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) があり、PE のほうが DFPP より有効性が高いとされる。一方、全身状態の悪化している患者では DFPP のほうが PE と比較して患者の負担が少ないことから、DFPP が選択されることが多い。そこで、全身状態の悪化している重篤例における PE の有用性についても検討した。

B. 研究方法

1. 2000 年から 2005 年の 6 年間における SJS および TEN のわが国の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、治療法と予後について解析した。

2. 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 と TEN について解析した。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。

なお、いずれの集計も 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。

C. 研究結果

1. 報告例の治療と予後

検討した報告例は SJS が 43 例 (平均年齢 44.8 歳)、TEN が 54 例 (平均年齢 45.5 歳)、死亡例は SJS が 1 例、TEN が 4 例であった。

SJS および TEN の大部分でステロイドの全身投与が行われていた。メチルプレドニゾン (mPSL) によるステロイドパルス療法 (1000 mg/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 14 例 (32.6%)、TEN が 28 例 (51.9%) であった。SJS では治療開始時より mPSL1000 mg/日 (小児例では 12.5mg/kg/日以上) 投与が選択された症例は 8 例あり、80% を超える角膜潰瘍などの重篤な眼症状を合併していた症例が 3 例、膠原病により SJS 発症前よりステロイドが投与されていた症例が 2 例、成人 Still 病に合併した症例が 3 例含まれていた。一方、TEN で治療開始時よりステロイドパルス療法が選択された症例は 8 例みられ、そのほとんどが入院時にすでに広範なびらんが認められていた。

TEN では 400mg/kg/日以上免疫グロ

ブリン大量療法を併用された症例が 3 例、血漿交換療法が併用された症例が 5 例みられた。これらを併用した理由としてはステロイドパルス療法施行後の皮疹および臓器障害の進行や、基礎疾患に対する TEN 発症前からのステロイド投与があげられた。これらの併用例は大部分がステロイドで進行が止められなかった重症例であったにもかかわらず、死亡したのはいずれの療法も 1 例であった。ステロイド投与に免疫グロブリン大量療法を併用したにもかかわらずさらに症状が進行した TEN の 2 症例では血漿交換療法も併用され、その結果いずれも重篤な後遺症を残すことなく救命されている。

2. 当科症例の治療と予後

解析対象は SJS が 27 例 (平均年齢 57.3 歳)、TEN が 19 例 (平均年齢 53.2 歳) であった。死亡例は SJS が 1 例、TEN が 4 例であった。TEN 症例の最大表皮剥離面積は平均 51.2% (10-100%) であり、70% を超える表皮剥離を示した症例も 5 例みられた。合併症は SJS、TEN ともに肝障害が最も多くみられ、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 (表 1)。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%) ずつみられた。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 (表 3)。

主な治療法はステロイド薬全身投与である (表 2)。発症時より MRSA 肺炎を併し

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。mPSL によるステロイドパルス療法 (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、大学病院という性質上重篤な TEN が多く、パルス療法の比率が高くなったものと思われる。さらに TEN の重篤例では免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法が併用された (SJS で 3 例 (11.1%)、TEN で 8 例 (42.1%))。そのうち死亡したのは免疫グロブリン大量療法を併用した 1 例のみであり、皮膚は治癒したものの消化管出血で死亡した。アフェレシス療法では、多数の基礎疾患を有し ICU 管理下にあった TEN の重篤例においても副反応なく安全に PE を施行し得たことから、全身状態悪化症例においても PE は有用であることが示唆された。

D 考察

重症薬疹におけるステロイド全身投与に関してはこれまで賛否両論があり、ヨーロッパの研究グループを中心に主として敗血症の誘発という観点から否定的な意見が出されている。しかしながら最近では mPSL による発症初期のステロイドの大量投与が生命予後の改善に有用であることを示す報告がなされ、その有用性がみとめられつつある。今回調査したわが国の報告例では、ステロイド療法を施行された症例のうち、特に重篤な SJS や TEN でステロイドパルス療法が多く選択されてようになった現状が明らかになり、その有効性がわが国では認められつつあることが示された。

当科の治療例では、SJS の治療の中心はステロイド薬単独療法（非パルス療法）が多く、TEN ではステロイドパルス療法および免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法の併用が行われた。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。以上より、感染症管理の難しさが指摘されるものの、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。

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。

免疫グロブリン大量療法やアフェレシス療法についてはこれまでに有効と無効のいずれも報告されている。今回のわが国および当科治療例の調査では、これらの治療法が選択された理由の多くはステロイドの高用量投与が施行されていたにもかかわらずステロイド投与開始後に皮疹の進行、全身状態の悪化がみられたことが挙げられた。当科で施行したアフェレシス療法では、2 日～3 日間の連続施行の直後からびらん面の乾燥や表皮剥離の進行停止、解熱など明らかな効果がみられた。また、一旦症状の進行が停止した症例でも数日後に再度悪化を示した症例では効果が不十分と考え、再度 2 日間連続施行し軽快した。その作用機序は薬剤およびその代謝産物の除去、アポトーシス関連物質（Fas リガンド）および炎症性サイトカインを除去することであり、

それにより急性期の反応を抑制するものと考えられる。重症例にもかかわらず、報告例および経験例とも併用療法による良好な治療効果が示されたことから、これらの治療法は試みる価値のある治療法と考えられた。

E 結論

重症薬疹では治療早期から病態を正確に把握し、進行が著しい症例ではステロイド全身投与、特にパルス療法を速やかに行うことが推奨される。さらに必要に応じてアフェレシス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が予後の改善に重要と考えられた。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

1.論文発表

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.
- 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.
- 3) 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.
- 4) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎：薬疹とアレルギー、臨牀看護, 32:1478-1483, 2006.

- 5) 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.
- 6) 池澤善郎：抗菌薬の皮膚テストは必要か？臨牀と研究, 84:1391-1398, 2007.
- 7) 池澤善郎：重症薬疹の治療。アレルギー・免疫, 14:446-447, 2007,4.
- 8) 池澤善郎：アレルギー。日本臨牀新感染症学 上, 65:578-586, 2007.
- 9) 池澤善郎：重症薬疹の病態と治療アレルギー, 56:1231-1239, 2007,10.
- 10) 池澤善郎：皮膚テストの意義。日皮会誌, 117(13):2254-2258, 2007.
- 11) 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.
- 12) 池澤善郎, 福田香織, 池澤優子:皮膚テスト, 誘発テストを用いて原因検索を行った薬剤アレルギー。Visual Dermatology, 7:284-286, 2008.
- 13) 池澤善郎：DIHS とウイルス感染。Medical Science Digest, 34:234-238, 2008.
- 14) 池澤善郎：皮膚病変からみたStevens-Johnson 症候群。Visual Dermatology, 7:728-733, 2008,7.
- 15) 池澤善郎：アレルギー性皮膚炎疾患の病態と治療・特に、アトピー性皮膚炎, 重症薬疹, 食物アレルギーに関する当教室の研究紹介を中心に。アレルギー, 57:968-988, 2008.
- 16) 松倉節子, 池澤善郎：薬物アレルギー。臨牀と研究, 85:222-226, 2008.
- 原著
- 1) 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, 48:590-591, 2006.
- 2) 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.
- 3) Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. Allergology International, 56:419-425, 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) 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.
- 6) 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.
- 7) Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, Yamane Y, Song Y, Muramatsu M, Ikezawa Z: Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. J Dermatol, 35(10):683-5, 2008.