8) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada JI, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R: HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics, 9(11):1617-1622, 2008.

9) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎：わが国の薬疹患者におけるパッチテスト結果の評価とその活用について. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2:88-94, 2008.

10) 山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎：ポリエチレングリコール付加型インターフェロン α2b(PEG-IFNα2b)とリバビリン併用療法による薬疹の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2:54-60, 2008.

11) 山根裕美子, 花田美穂, 相原道子, 山口由衣, 高橋一夫, 岳野光洋, 池澤善郎：ブシラミンによるStevens-Johnson症候群を発症した全身性強皮症およびシェーグレン症候群の1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2:112-117, 2008.

12) 前田修子, 山根裕美子, 小岩克至, 池澤善郎：頻回の再燃を繰り返したdrug-induced hypersensitivity syndromeの1例. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 2(5):466-473, 2008.

著書

1）池澤善郎：6.中毒性表皮壊死融解症(TEN). A.これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識　1.薬疹の分類, 皮膚科診療プラクティス　19 薬疹を極める（塩原哲夫, 宮地良樹, 瀧川雅浩編）, 49－53, 文光堂, 東京, 2006.

2）池澤善郎：重症薬疹の病型・診断・治療. 第10章その他の非腫瘍性皮膚疾患, 皮膚疾患の最新医療（斎田俊明, 飯塚　一, 清水　宏, 竹原和彦, 古江増隆, 池田志斈, 石川　治, 玉井克人編）, 208－212, 先端医療技術研究所, 東京, 2006.

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

4）池澤善郎：1.薬疹の頻度, 2.薬疹の臨床, 3.薬物アレルギー機序と薬疹の発疹型, 4.薬疹にみる薬物アレルギーの交差反応　コラム1：重症薬疹とその診断基準　コラム2：薬疹とウィルス感染,とくに伝染性単核球症のアンピシリン疹とdrug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)について. 薬物アレルギー, 薬物療法学(石崎高志, 鎌滝哲也, 望月眞弓編), 77－86, 南江堂, 東京, 2006.

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

6）池澤善郎：113. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. Ⅶ環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア, 救急・集中治療ガイドライン-最新の診療指針-2008-2009（岡元和文編）, 304－306, 総合医学社, 東京, 2008.

7）池澤善郎：A.薬疹とは－－診断基準, 臨

床病型，その他の薬疹の分類，重症薬疹．Ⅰ章　薬疹の診療の基礎知識，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），3－9，南江堂，東京，2008.

8）相原道子，池澤善郎：A-4.重症薬疹の治療－－どの治療をどの時期に選択するか．Ⅲ章　重症薬疹の治療の実践 A.主な治療法，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），108－112，南江堂，東京，2008.

9）猪又直子，池澤善郎：B-2.中毒性表皮壊死症(TEN)．Ⅲ章　重症薬疹の治療の実践 B.症例の治療経験から，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），128－133，南江堂，東京，2008.

10）猪又直子，池澤善郎：5.蕁麻疹型薬疹．Ⅳ章　発疹型別薬疹の治療，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），197－202，南江堂，東京，2008.

11）小林照子，相原道子，池澤善郎：9.乾癬型薬疹．Ⅳ章　発疹型別薬疹の治療，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），217－221，南江堂，東京，2008.

12）中村和子，相原道子，池澤善郎：B-1.パッチテスト，光パッチテスト．Ⅱ章　薬疹の検査・診断－－疑うことからはじめる B.薬疹を疑った場合に行う検査，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），42－46，南江堂，東京，2008.

13）竹尾(山口)絢子，池澤善郎：2.多形紅斑型薬疹．Ⅳ章　発疹型別薬疹の治療，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），183－187，南江堂，東京，2008.

14）山根裕美子，相原道子，池澤善郎：薬疹の診断に DLST はどの程度有用か？．4.薬疹，EBM　皮膚疾患の治療（宮地良樹，幸野健編），102-105，中外医学社，東京，2008.

15）山根裕美子，池澤善郎：C.薬疹とウィルス感染．Ⅰ章　薬疹の診療の基礎知識，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），22－29，南江堂，東京，2008.

16）山根裕美子，池澤善郎：B-2.プリックテスト，皮内テスト．Ⅱ章　薬疹の検査・診断－－疑うことからはじめる B.薬疹を疑った場合に行う検査，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），47－52，南江堂，東京，2008.

17）繁平有希，相原道子，池澤善郎：B-3.循環器疾患治療薬．Ⅴ章　原因薬剤からみた薬疹－－その傾向と対策 B.各原因薬剤の傾向と対策，薬疹のすべて（池澤善郎，相原道子編），280－284，南江堂，東京，2008.

2.学会発表

1）Ikezawa Z, Watanabe Ch, Nakamura K, Mitani N , Aihara M：Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity and Herpes Virus Infection. 2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.

2）Fujita　H, Aihara　M, Inomta N, Kanbara T, Osuna H and Ikezawa Z：Effects of Aspirin on Food Allergy-A retrospective analysis of 32 cases and our latest case report.2nd International Drug Hypersensitivity Meeting, Liverpool, Apr 18-21, 2006.

3）Yamaguchi J, Aihara M, Miki T, Fujita H, Takahashi S, Itiyama S, Ikewzawa Z ：Clinical characteristics of mexiletine hydrochloride-induced drug hypersensitivity. 2nd International Drug

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

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

5）Aihara M, Yamane Y, Morita A, Watanabe C, Nakamura K, Ikezawa Z: Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction in Japan. International symposium of adverse drug reaction (ADR) in Yokohama, Yokohama, Feb 9th, 2006.

6）Aihara M, Ikezawa Z: Drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan-an analysis of 118 cases studied for HHV-6 reactivation. 5th international conference on HHV-6 & 7, Barcelona, Spain, April 30th-May 3rd, 2006.

7）山根裕美子，相原道子，池澤善郎：インターフェロン α2b とリバビリン併用療法による薬疹の検討　日本アレルギー学会秋季大会,東京 2006.11

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

9）渡辺千恵子，中村和子，相原道子，池澤善郎：本邦における薬剤性過敏症症候群(DIHS)118症例の臨床的検討. 第105回日本皮膚科学会総会，京都, 2006,6.

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

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

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

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

14)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.

15)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.

16)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.

17)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.

18)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(ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ), 横浜, 2007,11.

19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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.

23) 松木美和, 松倉節子, 松山阿美子, 髙野藍子, 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.

24) 松山阿美子, 髙野藍子, 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.

25) 池澤善郎：薬剤ｱﾚﾙｷﾞｰ検査の評価. 第71回日本皮膚科学会東京支部学術大会(講演), 東京, 2008,2.

26) Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, Matsukura S, Kambara T, Ikezawa Z：Analysis of deceased cases of severe adverse drug reactions: evaluation of the causes and treatment regimen for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.

27) Shigehira Y, Aihara M, Yamane Y, Maeda N, Koiwa K, Watanabe C, Nakamura K, Ikezawa Z：Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS/DRESS) with repeating recurrence. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.

28) Inoue Y, Onoda M, Koiwa K, Aihara M, Ikezawa Z：Erythema multiforme-type

drug eruption due to isosorbide. 3rd International Drug Hypersensitivity Meeting, Paris, 2008,4.

29) 山根裕美子, 相原道子, 立脇聡子, 松倉節子, 蒲原　毅, 池澤善郎：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 TEN46 例の検討-. 第 107 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2008,4.

30) 繁平有希, 相原道子, 前田修子, 池澤善郎：ステロイドパルス療法が奏効したイソニアジド(INH)による薬剤性過敏症症候群(DIHS)の 1 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, 大阪, 2008,10.

31) 國見裕子, 佐々木哲雄, 三津山信治, 小河原寛子, 矢田佳子, 小林照子, 相原道子, 池澤善郎：イソソルビドゼリーによる薬疹の 1 例. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008,11.

32) 前田修子, 藤田浩之, 池澤優子, 竹下芳裕, 相原道子, 池澤善郎：膿疱性乾癬の急性増悪との鑑別が困難であったアモキシシリンによる急性汎発性発疹性膿疱症の 1 例. 第 23 回日本乾癬学会学術大会, 旭川, 2008,9.

33) 藤村奈緒, 長島真由美, 松山阿美子, 岡部　彩, 中村和子, 廣門未知子, 松倉節子, 蒲原　毅, 池澤善郎：クリンダマイシン(ダラシン®)による紅皮症型薬疹の 1 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, 大阪, 2008,10.

34) 池澤優子, 桐野実緒, 稲川紀章, 高橋一夫, 相原道子, 小川桃子, 田村功一, 戸谷義幸, 池澤善郎：中毒性表皮壊死症(TEN)を中心とするアフェレーシス治療.第 29 回日本アフェレーシス学会, 広島, 2008,11.22.

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

表 1 SJS, TEN の合併症（横浜市大）

	SJS	TEN	Total
肝障害	11 (40.7%)	9 (47.3%)	20 (43.5%)
腎障害	1 (3.7%)	5 (26.3%)	6 (13.0%)
呼吸器障害	2 (7.4%)	1 (5.3%)	3 (6.5%)
消化管障害	4 (14.8%)	3 (15.8%)	7 (15.2%)
中枢神経障害	1 (3.7%)	4 (21.1%)	5 (10.9%)
心筋障害	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (2.2%)
肺炎	3 (11.1%)	2 (10.5%)	5 (10.9%)
敗血症	1 (3.7%)	2 (10.5%)	3 (6.5%)
DIC[§]	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (2.2%)

表 2　SJS, TEN の治療と予後（横浜市大）

治療法	SJS	TEN
対症療法のみ	0	1 (5.3%)
ステロイド薬全身投与 ステロイドパルス療法	24 (88.9%) 9 (33.3%)	9 (47.4%) 8 (42.1%)
ステロイド薬＋免疫グロブリン大量療法	2 (7.4%)	7 (36.8%)
ステロイド薬＋血漿交換療法	0	1 (5.3%)
ステロイド薬＋免疫グロブリン大量療法 ＋血漿交換療法	1 (3.7%)	1 (5.3%)
合計	27 例 (死亡 1 例)	19 例 (死亡 4 例)

表 3　TEN の死亡例（横浜市大）

年齢/性別	39/F	79/F	74/M	54/M
既往歴	帝王切開	関節リウマチ、C 型肝炎	糖尿病、腎不全、気管支喘息、高血圧、狭心症	慢性腎炎
原因薬剤	特定できず (Cefditren pivoxil? NSAIDs**?)	漢方薬（レイシ）	IPM/CS?	特定できず
薬剤投与のきっかけとなった疾患	感冒	感冒	急性大動脈解離	多発性骨髄腫
最大表皮剥離面積（%）	48%	>30%	40%	95%
皮疹の経過	改善せず	徐々に改善	全て上皮化	わずかに改善
死因および重篤な合併症	気管／喉頭浮腫 横紋筋融解症	腎障害、敗血症、DIC	消化管穿孔、肺炎、DIC	敗血症性ショック
ステロイド薬の最大投与量およびその他の治療	mPSL 1000mg/日 ×3 日間, 免疫グブリン 5g/日　×3 日間	ベタメサゾン 20mg/日	mPSL 1500mg/日 ×3 日間, 免疫グロブリン 20g/日×3 日間	PSL 40mg/day CyA 35mg/day 免疫グロブリン 10g/日×3 日間
SCORTEN	4	1	4	6
発症から死亡までの日数	8 日後	28 日後	31 日後	66 日後

厚生労働科学研究費補助金
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

研究分担者　村松正明　　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　教授
研究協力者　柏木麻理子　東京医科歯科大学　難治疾患研究所
研究協力者　宋イシュアン 東京医科歯科大学　難治疾患研究所

研究要旨　　重症薬疹のバイオマーカーの開発は、薬剤による有害事象を防ぐために重要である。カルバマゼピンによる重症薬疹の発症リスクとなる遺伝子マーカーを明らかにする目的で HLA 遺伝子群の多型を発症者と対象者で比較する相関解析を行った。その結果、HLA-A*3101 が発症リスクとなる可能性があることを明らかにした。これは既報の中国漢民族で B*1502 がリスクアレルになるという結果とは一致していなかった。 今後更に、我が国独自の取り組みが必要である。

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探索し、それを用いて高リスク患者を判定する手法を確立しことを目的とする。重症薬疹発症の頻度の高いカルバマゼピン(以下、CBZ)を標的薬として、相関解析研究を行った。

B. 研究方法

CBZ にる重症薬疹は UMIN に設置したインターネットシステムで収集した。CBZ 投与により、入院加療が必要であったケースを重症薬疹と定義をして発症例を収集したところ２２例のケースが得た。同意が得られた被験者から採血し、HLA-A,B,C,DR のジェノタイピングを行った。測定は PCR-SSP 法を用いた。健常対照群の HLA アレル頻度の分布は既報の日本人のもの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

収集された重症薬疹は 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は２例のみであった。これらを全体で解析すると、HLA-A では A*3101 (OR=4.33, 95%CI: 2.07-9.06, p=0.0004) がリスクアレルとして判定された。一方 HLA-B では B*3902 が弱い相関 (p=0.04) を示したが、ボンフェローニ補正により有意性は失われた。SJS とされる 2 例を含め、全症例において漢民族で見出された HLA-B*1502 アレル

はみられなかった。

D. 考察

漢民族における重症薬疹の研究では、CBZ により SJS を発症した症例において HLA-B*1502 がほぼ全症例で認められたという報告がある。しかし本研究で集積されている日本人症例のうち HLA-B*1502 は一症例も認められなかった。HLA-B*1502 は漢民族に比較して日本人ではアリル頻度は非常に低いことが予想される。いずれにしてもこのマーカーは日本人の重症薬疹のマーカーとしての価値は少ないと考えられた。むしろ SJS ではないが、入院加療の必要な重症薬疹のリスクに HLA-A*3101 がマーカーとなる可能性が示唆された。この点は、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 遺伝子多型のジェノタイピングを行った。漢民族で認められた HLA-B*1502 は認められなかった。SJS ではないが、入院加療の必要な重症薬疹のリスクに HLA-A*3101 がマーカーとなる可能性が示唆された。日本独自のマーカー探索が今後も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) 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. 35:683-5, 2008

2) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. JSAR research group.

3) 柏木麻理子、村松正明、「重症薬疹のゲノム研究」 薬疹のすべて 池澤, 相原編 南江堂 2008

学会発表

1) 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

2) Muramatsu M, Aihara M, Kashiwagi M, Takahashi Y, Ikezawa Z, Kaniwa N. HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response: difference between Japanese and Han-Chinese. HUGO's 13th Human Genome Meeting. Hyderabad, India, 9/27, 2008

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）
総合研究報告書

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

研究分担者　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HLA解析ならびに遺伝子多型解析を行った。HLA解析の結果、SJS/TEN患者では、健康な非発症成人に比べてHLA-A*0206が有意に高頻度で認められた(p；gene frequency: p=0.0001, オッズ比3.2, carrier frequency: p=0.00004, オッズ比4.1)。また、遺伝子多型解析の結果、TLR3遺伝子多型rs3775296について、有意な相関を認め(GG+GT vs TT p=0.001, オッズ比0.22)、IL4R遺伝子多型rs1801275 (Gln551Arg) に有意な相関を認めた(A vs G p=0.0008 オッズ比3.7, AA vs AG+GG p=0.0011 オッズ比3.9)。IL13遺伝子多型rs20541 (Arg110Gln)についても有意な相関を認め(G vs A　p=0.014 オッズ比1.8)、IL4R遺伝子多型Gln551GlnとIL13遺伝子多型Arg110Argの両方をもつ割合が、SJS/TEN患者で有意に増加していた（p=0.0006, オッズ比2.6）。FasL遺伝子多型rs.3830150についても有意な相関を認めた(A vs G　p=0.004 オッズ比0.496, AA vs AG+GG p=0.001 オッズ比0.395)。これらの遺伝子多型がSJS/TEN発症に関与すると考えられた。

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症（TEN）は50%以上で重篤な眼合併症を生じ、生涯にわたる視力障害を後遺症とする。SJS/TEN の HLA 解析については幾つかの報告があるが、日本人におけるＳＪＳを対象に HLA を解析した報告はない。そこで、眼合併症を伴う日本人 SJS/TEN 患者を対象に HLA 解析を行った。

また、SJS/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、IL4R ならびに IL4R のリガンドである IL13 と IL4 について遺伝子多型解析を行った。

さらに、SJS/TEN の発症時に血液中の FasL が上昇することに着目し、FasL の遺伝子多型を解析した。

B. 研究方法

1）日本人 SJS/TEN 患者 71 名と健常日本人 113 名の末梢血より DNA を抽出し、HLA-classI (HLA-A, B,C) ならびに HLA-classII (HLA-DRB1, HLA-DQB1) について解析を行い、遺伝子頻度(gene frequency: GF) と保持者頻度(carrier frequency: CF)を検討した。

2）SJS/TEN患者57名と健常日本人160名の末梢血よりDNAを抽出し、JSNPs(Japanese Single Nucleotide Polymorphisms)に登録されているTLR3の7つのSNPs(rs3775290, rs3775291, rs3775292, rs3775293 rs3775294 rs3775295 rs3775296を、ダイレクトシークエンス法にて解析した。

3）SJS/TEN患者76名と健常人160名の末梢血よりDNAを抽出し、IL4Rの3つの遺伝子多型 (Ile50Val,Ser478Pro,Gln551Arg)、IL4の一つの遺伝子多型(-590C/T)、IL13の2つの遺伝子多型(Promoter-1111, Arg 110Gln)
をダイレクトシークエンス法にて解析した。SJS/TEN 患者 30 名と健常人 160 名において血清総 IgE 値を測定した。SJS/TEN 患者 29 名と健常人 160 名において血中 IL13 濃度を測定した。

4）SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、FasL 遺伝子多型 rs.929087, rs.3830150, rs.2639614, rs.2859247 についてダイレクトシークエンス法にて解析した。

C. 研究結果

1）HLA-classI については、HLA-A0206 が、control(GF: 8.4%, CF: 15.0%)と比較して SJS/TEN 患者(GF: 22.5%, CF: 42.3%)で有意に増加していた(p；GF: p=0.0001, CF: p=0.00004, オッズ比；GF: 3.2, CF: 4.1)。また、A1101 が control(GF: 11.5%, CF: 20.4%)と比較して SJS/TEN 患者(GF: 2.8%, CF: 5.6%)で有意に減少していた(p；GF: p=0.003, CF: p=0.005, オッズ比；GF: 0.22, CF: 0.23)。HLA-classII については SJS/TEN 発症とは相関を示さなかった。

2）TLR3 の 7 つの SNPs のうち rs3775296

について、有意な相関を認めた(GG+GT vs TT p=0.001, オッズ比 0.22)。

2)IL4R の 3 つの SNPs のうち rs1801275 (Gln551Arg) に有意な相関を認めた(A vs G p=0.0008 オッズ比 3.7, AA vs AG+GG p=0.0011 オッズ比 3.9)。血清総 IgE 高値の割合は、SJS/TEN 患者で 33%、健常人で 31%と有意な差を認めなかった。この結果は、Gln551Arg が血清総 IgE 値とは相関しないという報告と合致していた。IL4 については有意差を認めなかった。

IL13 遺伝子多型については rs20541 (Arg110Gln)について有意な相関を認めた(G vs A p=0.014 オッズ比 1.8)。血中 IL13 値は、Arg110Arg で有意に低く、Arg110Arg が多い SJS/TEN 患者で低い傾向にあった。また、IL4R 遺伝子多型 Gln551Gln と IL13 遺伝子多型 Arg110Arg の両方をもつ割合が、コントロールで 34.4%、SJS/TEN 患者で 57.9%と、SJS/TEN 患者で有意に増加していることも判明した (p=0.0006, オッズ比 2.6) 。

3)FasL 遺伝子多型については rs.3830150 について有意な相関を認めた(A vs G p=0.004 オッズ比 0.496, AA vs AG+GG p=0.001 オッズ比 0.395)。

D. 考察

HLA classI である HLA-A0206 が SJS 発症のしやすさと関連する可能性が高い。今回の結果が欧米や台湾から報告された結果とは異なることより、SJS/TEN 発症の HLA 素因については、民族差があると考えられた。

SJS/TEN 患者と非発症者で TLR3 遺伝子多型に有意な相関を認め、また IL4R 遺伝子多型 Gln551Arg について有意な相関を認めたことから、自然免疫応答が発症に関与する可能性が高い。さらに、IL13 遺伝子多型と FasL 遺伝子多型についても有意な相関を認めたことより、SJS/TEN の発症には複数の遺伝子多型が関与していると考えられた。

E. 結論

SJS/TEN 発症には遺伝的素因が関与する。また本症と自然免疫異常が関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. Am J Ophthalmol, 143:367-8, 2007
2. Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T,

Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. Ophthalmology. 114(7):1294-302, 2007.

3. 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.
4. 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.
5. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of combined IL-13/IL4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome with ocular surface complications. Investigative Ophthalmology & Visual and Ophthalmology. 2008; 49:1809-13
6. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Inatomi T, Yabe T, Matsushita M, Mitsuishi Y, Kinoshita S. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese *Molecular Vision* 2008; 14:550-555
7. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol. 2008; 92: 989-91.
8. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics 2008; 9:1617-22.
9. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. Ophthalmology in press.
10. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful Treatment of

Stevens-Johnson Syndrome with Steroid Pulse Therapy at Disease Onset. Am J Ophthalmol in press.

学会発表

1. 外園千恵，小泉範子，上田真由美，東原尚代，稲富勉，横井則彦，山田昌和，海道美奈子，村戸ドール，坪田一男，木下茂：慢性期 Stevens-Johnson 症候群患者の視力と前眼部所見．第 30 回角膜カンファランス，東京，2006.2.9.
2. 荒木やよい，稲富勉，外園千恵，木下茂：Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の初期治療の検討．第 30 回角膜カンファランス，東京，2006.2.9.
3. 外園千恵，木下茂，白方裕司，橋本公二：Steavens-Johnson 症候群および TEN の診断基準と眼所見．第 40 回日本眼炎症学会，米子，2006.7.8.
4. 上田真由美，外園千恵，屋部登志雄，徳永勝士，木下茂：日本における Stevens-Johnson 症候群の HLA 解析．第 60 回日本臨床眼科学会，京都，2006.10.6.
5. 外園千恵，上田真由美，小泉範子，日比野佐和子，稲富勉，木下茂：Stevens-Johnson 症候群の病歴と視力予後．第 60 回日本臨床眼科学会，京都，2006.10.6.
6. 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,USA, 2007.5.6.
7. 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,USA, 2007.5.6.
8. 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, JAPAN, 2007. 7.10.
9. 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、2007.2.9.
10. 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, 2007.5.27.

11. 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、2007.10.12.
12. 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、2007.10.12.
13. 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、2007.11.2.
14. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Akira S, Kinoshita S. Stat6 independent tissue inflammation of IκBζ 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、2007.711.20.
15. M. Ueta, C. Sotozono, T. Inatomi, J. Hamuro, S. Kinoshita. Association of combined IL-13/IL-4R signaling pathway gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida,USA, 2008.4.28.
16. C. Sotozono, Y. Araki, T. Inatomi, M. Ueta, N. Yokoi, S. Kinoshita. Successful Treatment of Stevens-Johnson Syndrome With High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy at Disease Onset. 2008 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida,USA, 2008.4.28.
17. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Tsutomu Inatomi, Junji Hamuro, Shigeru Kinoshita. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. World Ophthalmology Congress (WOC) 2008, Hong Kong, 2008. 7.29.
18. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome in Japanese. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
19. Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Noriko Koizumi, Tsutomu Inatomi, Shigeru Kinoshita. Importance of Ocular findings for the early diagnosis of Stevens-Johnson syndrome. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.

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 IL13/IL4R シグナル遺伝子多型の関与、第 32 回角膜カンファランス、千葉、2008, 2, 28.
21. 足立紘子、稲富勉、外園千恵、上田真由美、木下茂： 重症 MRSA 感染と両眼性角膜穿孔をきたした急性期 Stevens-Johnson 症候群の一例、第 32 回角膜カンファランス、千葉、2008, 2, 29.
22. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂: Stevens-Johnson 症候群における FasL 型の関与、第 11 回京都免疫ワークショップ、京都、2008. 3.22
23. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂. Stevens-Johnson 症候群の遺伝子発現解析ならびに遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、眼科 DNA チップ研究会、東京、2008. 10. 23.
24. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂. 候補遺伝子アプローチによる Stevens-Johnson 症候群の遺伝子多型解析. 第 62 回日本臨床眼科学会、東京、2008. 10. 25.

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

別紙 5

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池澤善郎	6.中毒性表皮壊死融解症(TEN). A.これだけは知っておくべき薬疹の基礎知識　1.薬疹の分類	塩原哲夫，宮地良樹，瀧川雅浩	皮膚科診療プラクティス19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	49－53
松永佳世子	薬疹のパッチテストでの注意点、	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	113-114
相原道子	薬疹の治療,2.重症薬疹の対応	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	137-140
池澤善郎	重症薬疹の病型・診断・治療. 第 10 章その他の非腫瘍性皮膚疾患	斎田俊明，飯塚　一，清水　宏，竹原和彦，古江増隆，池田志斈，石川　治，玉井克人	皮膚疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2006	208－212
相原道子	薬疹の治療,2.重症薬疹の対応	塩原哲夫他	皮膚科診療プラクティス 19 薬疹を極める	文光堂	東京	2006	137-140
池澤善郎	113. 中毒性表皮壊死症の診断と治療指針. Ⅶ環境障害・電解質異常・皮膚障害の診断・治療・ケア	岡元和文	救急・集中治療ガイドライン・最新の診療指針・2008-2009	総合医学社	東京	2008	304－306
相原道子，池澤善郎	A-4.重症薬疹の治療――どの治療をどの時期に選択するか. Ⅲ章　重症薬疹の治療の実践 A.主な治療法	池澤善郎，相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	108－112
猪又直子，池澤善郎	B-2.中毒性表皮壊死症(TEN). Ⅲ章　重症薬疹の治療の実践 B.症例の治療経験から	池澤善郎，相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	128－133
柏木麻理子、村松正明	重症薬疹のゲノム研究	池澤善郎，相原道子	薬疹のすべて	南江堂	東京	2008	30-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z and Hasegawa R	HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptic drugs and allopurinol-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Pharmacogenomics	9	1617-22	2008
鹿庭　なほ子	重篤副作用のバイオマーカー探索の最新の動向	Pharm Stage	8	1-3	2008
鹿庭　なほ子	重症薬疹の発症に関連する遺伝子マーカーの探索研究	月刊薬事	50	147-151	2008
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)	6-21	2007
斎藤嘉朗，澤田純一	ファーマコゲノミクス	日本臨床	印刷中		
Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S	Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis	Cytokine	44	149–153	2008
Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T	A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, $CD4^+$ T cells, TNF α, and Granzyme B in CSF	Epilepsia	in press		
Furuya H, Yamada T, Ikezoe K, Ohyagi Y, Fukumaki Y, Fujii N	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	2006
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
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	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	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	68-73	2007
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	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	投稿中		
山北高志、松永佳世子	皮内反応で確認できたスルバクタムナトリウム・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	290-292	2008
Aihara M	Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reactions in Japan	J Environ Dermatol	13	72-80	2006
相原道子	SJS/TEN 2006-予後重症化の因子	皮膚アレルギーフロンティア	4	79-83	2006
相原道子	薬疹：最近の進歩、重症薬疹の最近の動向	日皮会誌	116	2147-2150	2006
池澤善郎	重症薬疹の治療	アレルギー・免疫	14	446-447	2007
池澤善郎	重症薬疹の病態と治療	アレルギー	56	1231-1239	2007
Yukoh Aihara, Reiko Ito, Shuichi Ito, Michiko Aihara, Shumpei Yokota	Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporine A and methylprednizolone	Pediatrics Interbnational	49	659-662	2007
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
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
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
池澤善郎	皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群	Visual Dermatology	7	728-733	2008
山根裕美子，花田美穂，相原道子，山口由衣，高橋一夫，岳野光洋，池澤善郎	ブシラミンによる Stevens-Johnson 症候群を発症した全身性強皮症およびシェーグレン症候群の 1 例	J Environ Dermatol Cutan Allergol	2	112-117	2008