

200834010A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋 本 公 二

平成21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本 公二

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究 橋本公二	3
III. 分担研究報告 DIHS 治療ガイドラインの作成 橋本公二	10
Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症と薬剤性過敏症症候群の 発症時における Epstein-Barr virus の検索 塩原哲夫	16
横浜市立大学附属病院における Stevens-Johnson 症候群および 中毒性表皮壊死症 46 例の治療と予後に関する検討 池澤善郎	20
重症型薬疹のアンケート作成の試み（一次アンケート最終報告） -Stevens-Johnson 症候群(SJS)/ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 登録表- 飯島正文・中村好一	27
重症多形滲出性紅斑の初期治療と眼科的予後に及ぼす影響 外園千恵	31
カルバマゼピンによる薬剤性過敏症候群における HLA の解析 森田栄伸	35

重症多形滲出性紅斑におけるウイルス再活性化機序の研究 浅田秀夫	40
小児における中毒性表皮壊死症/Stevens-Johnson 症候群の疫学調査と 血漿交換療法が奏効した症例の検討 相原雄幸	46
DIHS 発症における形質細胞様樹状細胞の意義の検討 椛島健治	51
中毒性表皮壊死症(TEN)のモデルマウスの作製 小豆澤宏明	55
骨髄細胞を用いた皮膚再生医療法開発 玉井克人	60
皮膚付属器を有する培養皮膚の作製 岸本治郎	64
三次元培養皮膚真皮成分の改善に関する研究 白方裕司	68
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	72
V. 平成 20 年度班会議プログラム	84

[I]

班員構成

班 員 構 成

研究者名		研究実施場所	職名	主な研究分担
研究代表者	橋本 公二	愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学	教授	研究総括、重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
研究分担者	塩原 哲夫	杏林大学医学部 皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	飯島 正文	昭和大学医学部 皮膚科学	主任 教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	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	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	外園 千恵	京都府立医科大学 視覚機能再生外科学	講師	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	森田 栄伸	島根大学医学部 皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	中村 好一	自治医科大学 公衆衛生学	教授	重症多形滲出性紅斑の疫学に関する研究
	浅田 秀夫	奈良県立医科大学 皮膚科学	教授	重症多形滲出性紅斑におけるウイルス再活性化機序の研究
	相原 雄幸	横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター	准教授	重症多形滲出性紅斑の疫学・治療指針に関する研究
	椛島 健治	京都大学大学院医学研究科 皮膚科学	准教授	重症多形滲出性紅斑の発症機序・病態に関する研究

	小豆澤宏明	大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学	助教	重症多形滲出性 紅斑の発症機 序・病態に関する 研究
	玉井 克人	大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学	准教授	骨髄細胞を用い た皮膚再生医療 法の開発、遺伝子 治療法の開発
	岸本 治郎	㈱資生堂新成長領域研究開発セ ンター 皮膚科学研究グループ	皮膚科 学研究 グルー プリー ダー	毛包の再生
	白方 裕司	愛媛大学大学院医学系研究科 再生医療研究センター	講師	新規培養皮膚作 製法の開発、重症 多形滲出性紅斑 の発症機序・病態 に関する研究

[II]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

重症多形滲出性紅斑に関する調査研究

研究代表者 橋本公二
愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学 教授

研究要旨 重症多形滲出性紅斑は全身の皮膚多形紅斑、口唇・口腔、眼、鼻、外陰などの皮膚粘膜移行部のびらんを主症状とする粘膜傷害と発熱を伴う疾患であり、表皮の壊死性変化、表皮剥離をきたし、しばしば重篤な視力障害を残す。従って、早期診断と迅速な治療が必要であり、そのための診断基準整備と治療法の確立が急務である。本研究は①重症多形滲出性紅斑の疫学調査、②診断基準の制定、③重症度の分類と治療ガイドラインの作成、④重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝子多型の解析、⑤後遺症である角膜欠損、皮膚欠損に対する皮膚・角膜再生医療の開発、を主な研究目的とした。重症多形滲出性紅斑の全国一次疫学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し、2次調査票を発送し、並行して患者登録票の原案を作成した。薬剤性過敏症症候群 (DIHS)の治療指針を作成し、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN)の治療を含めた重症多形滲出性紅斑の治療指針を完成させた。重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝子多型の解析については患者群 50 例以上、対照群 50 例以上のサンプル収集に努め、おおむね 100 例以上のサンプルを収集できたため遺伝子解析を開始した。培養角膜、培養皮膚の簡易迅速作製法の開発、毛包を有する培養皮膚の開発、骨髄由来幹細胞を用いた表皮、角膜の再生法の開発に関する基礎的データを収集した。

研究分担者

塩原哲夫
杏林大学医学部
皮膚科学 教授

飯島正文
昭和大学医学部
皮膚科学 主任教授

池澤善郎
横浜市立大学大学院医学研究科
環境免疫病態皮膚科学 教授

中村好一
自治医科大学
公衆衛生学 教授

森田栄信
島根大学医学部
皮膚科学 教授

外園千恵
京都府立医科大学
眼科学 講師

玉井克人
大阪大学大学院医学系研究科
遺伝子治療学 准教授

相原雄幸
横浜市立大学附属市民総合医療センター
小児総合医療センター 准教授

岸本治郎
資生堂新成長領域研究開発センター
皮膚科学研究グループリーダー

柁島健二
京都大学大学院医学系研究科
皮膚科学 准教授

小豆澤宏明
大阪大学大学院医学系研究科
皮膚科学 助教

白方裕司
愛媛大学大学院医学系研究科
附属再生医療研究センター講師

A. 研究目的

重症多形滲出性紅斑は全身の皮膚多形紅斑、皮膚粘膜移行部のびらんを主症状とする皮膚粘膜傷害と発熱を伴う疾患であり、30%は死に至る重篤な疾患であり、重篤な視力障害を残す。従って、早期診断と迅速な治療が必要であり、そのための診断基準整備と治療法の確立が急務である。症例数が限られる疾患で、克つ重症の難治性疾患であるため、疫学調査が必須である。本研究は①重症多形滲出性紅斑の疫学調査、②診断基準の制定、③重症度の分類と治療ガイドラインの作成、④重症多形滲出性紅斑の発症機序、病態の解析、⑤後遺症である角膜欠損、皮膚欠損に対する皮膚・角膜再生医療の開発を主な研究目的とする。重症多形滲出性紅斑の疫学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し、発症予防、早期治療を行うことにより国民の保健、医療、福祉の向上が期待でき、ひいては治療費削減につながることを期待される。そのためには重症度をスコア化し、それを基に治療ガイドラインを制定する。重症多形滲出性紅斑の発症に関与する遺伝的背景が同定されれば薬剤の投与を控えることにより発症が予防できることが期待される。ゲノムワイドスクランと並行してHLAの検索を行う。病態に関してはほとんど

明らかになっていないため、血中サイトカイン、免疫担当細胞、制御性T細胞、ウイルス再活性化メカニズムに焦点を当てて重点的に基礎研究を行う。重症多形滲出性紅斑の合併症としての角膜上皮欠損、皮膚欠損は患者にとってもっとも深刻な問題である。我々が提案する表皮幹細胞・骨髄幹細胞・脂肪組織由来間葉系幹細胞からの角膜再生は他に例をみない新規の治療法となるばかりでなく、再生医療の発展にも寄与する可能性を秘めており、全く新しくかつ独創的であると考えられる。また、手術の幹細胞を欠損部に遊走させる因子を用いた表皮・角膜再生は、骨髄幹細胞を分化誘導させて移植するのではなく、*in vivo*にて骨髄幹細胞を遊走させ、表皮および角膜上皮を再生させるという点で過去に報告のない独創的な研究といえる。

B. 研究方法

重症多形滲出性紅斑の疫学的検討
重症多形滲出性紅斑の疫学はほとんど明らかになっていないため、本研究の目的の1つの大きな柱として重症多形滲出性紅斑の疫学調査をとりあげた。研究期間3年間で重症多形滲出性紅斑の疫学を明らかにする。1次調査票を平成19年度に作成し全国の主要施設へ送付し、約220施設から症例がありとの回答が得られたため、これらの施設に2次調査票を送付する。2次調査票を回収し、重症多形滲出性紅斑の有病率、後遺障害の有無などの頻度を解析する。最終年度には患者個人調査票を作成し、QOL, ADLを中心に調査を進める。さらに、ウェブサイトにて登録できるシステムについて検討する。
重症多形滲出性紅斑治療ガイドライ

ンの制定：重症度に応じた副腎皮質ステロイドの内服、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、高濃度免疫グロブリン静注療法について平成19年度にすべてのサブタイプのガイドライン案が完成したので、分担研究施設でこのガイドライン案に沿って治療を行い、問題点について協議し、治療指針を完成させる。

重症多形滲出性紅斑の発症機序・病態に関する研究：重症多形滲出性紅斑の病態を解明するために、薬剤、ウイルスと皮膚浸潤リンパ球との相互関係、サイトカインプロファイルなどについて患者由来細胞を用いて検討する。血中サイトカイン、免疫担当細胞、制御性T細胞、ウイルス再活性化メカニズムに焦点を当てて重点的に基礎研究を行う。また、病態解明のためのマウスモデルの確立、その他解析方法について開発を行う。

HLA遺伝子タイピング解析：カルバマゼピンによるSJS, TEN, DIHSの患者で、HLAの相関があるかについて検討する。地域間でのHLAの偏り、SJS, TEN, DIHSでのHLA, 薬剤毎でのHLAの相関を検討する。

遺伝子多型解析：DIHSの遺伝子多型解析を行う。SNP解析とともにゲノムワイドスクリーンも行い候補遺伝子を解析する。すでに合計60症例分の試料を収集しており、解析のために必要最低数、患者・対照者からそれぞれ50症例分の試料の収集に努める。

培養角膜を用いた角膜上皮欠損の治療：すでに分担研究者の外園は培養角膜による治療法を開発し、臨床応用を行っているが、簡便かつ迅速な作製法を新たに開発する。

毛包を備えた培養皮膚の作製法の開発：毛包を備えた培養皮膚の作製法を

開発するために、まず毛包の再生が可能かについて検討する。すでに分担研究者の岸本は毛乳頭細胞と上皮細胞をミックスし、マウスへの移植実験を行い毛包の再構成が可能であることを示している。しかし、継代を繰り返して増殖させた細胞では、毛包誘導能が消失するため、培養法を見直すことにより毛包誘導能を維持した細胞を増殖させる技術を開発する。骨髄幹細胞、脂肪組織由来間葉系幹細胞による表皮および角膜上皮再生の開発：重症多形滲出性紅斑に伴う皮膚欠損や角膜上皮欠損に対する全く新しい治療法として、骨髄幹細胞を患部に遊走させることにより表皮および角膜上皮再生を試みる治療法を開発する。骨髄幹細胞が表皮欠損部に遊走し、表皮を再生することが可能であることを予備実験にて知見を得ている。これをさらに発展させ、遊走させる因子、その因子を誘導する刺激や因子、さらに表皮および角膜上皮を再生させる因子について検討する。さらに脂肪組織由来間葉系幹細胞にても同様の所見が再現できるかについて検討する。

C. 研究結果

研究代表者の橋本は研究分担者と共同で、薬剤性過敏症症候群（DIHS）の症例を詳細に解析し、中等症、重症例、治療成功例の臨床経過を詳細に検討することにより DIHS 治療指針を作成した。

研究分担者の塩原は、SJS、TEN、DIHS の末梢血白血球中の Epstein-Barr virus (EBV) の DNA を検索し、発症初期に SJS 症例で EBV DNA が高率に検出されることを見いだした。SJS、TEN、DIHS などの薬

疹の臨床像の相違は、潜伏するウイルス感染の状況の違いに基づく免疫学的な反応性の差異によりもたらされている可能性があり、この病態の解明は重症薬疹の適切な治療につながる可能性があることを明らかにした。

研究分担者の池澤は、2000年から2007年の8年間に経験した SJS 27例と TEN 19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。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、TEN の 9例であり、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、TEN で 8例あった。死亡率は SJS が 3.7% (1例)、TEN が 21.1% (4例)であった。主な死因は SJS では呼吸不全、TEN のうち 2例は敗血症、その他の 2例は気道浮腫と消化管穿孔であった。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は SJS および TEN に有効な治療法であると考えられた。

研究分担者の飯島と中村は、SJS と TEN の本邦における頻度、病型、診断、治療、予後の現況を把握するため、調査登録表の作成を完成させた。さらに SJS と TEN 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 1次アンケートを行った。607施設中 332施設が回答（回答率 54.7%）、協力が得られた施設は 332施設中 276施設であった。SJS 推定患者数は 2005年 261例、2006年 369例、2007年 457例で、TEN 推定患者数は 2005年 88例、2006年 115例、2007年 148例、SJS+TEN 推定患者数は 2005年 349例、2006年 484例、2007年 605例であった。

研究分担者の外園眼合併症を伴う SJS および TEN について、発症 4 日以内にステロイドパルスとベタメタゾン点眼を開始した 5 症例について、眼所見の推移と慢性期眼障害について検討した。急性期に全症例で眼表面のびらんと偽膜形成を認めたが、治療開始後に速やかに皮膚所見は改善、眼所見はやや遅れて改善した。慢性期に 10 眼全てで角膜は清明で視力障害を認めず、1 眼で結膜囊短縮を認めるのみであった。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ところ、IL13 遺伝子多型 Arg110Gln について有意な差を認め、FasL 遺伝子多型 rs.3830150 についても有意な差を認めた。

研究分担者の森田は、重症型薬疹の頻度の高い薬剤のひとつカルバマゼピンによる DIHS の 18 例及びカルバマゼピンを 11 ヶ月以上内服歴するも薬疹を発症していない 22 例において HLA 血清タイピング、HLA-B locus の遺伝子タイピング、リンパ球幼弱化学試験 (DLST) を行った。HLA 血清タイピングでは A31 が患者群に有意に高頻度に検出され、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは対照群に B*5201 の出現頻度が高かった。DLST 平均値は患者群で有意に高値を示した。対照群の DLST を B*5201 保有群と非保有群で比較すると保有群が高い傾向がみられた。

研究分担者の浅田は DIHS におけるウイルス再活性化機序の基礎的研究を行った。造血幹細胞移植後に高率にみられる発疹症/GVHD と HHV-6 再活性化とのかかわりについて検討した結果、GVHD の発症に、HHV-6 の再活性化と IL-10 産生 T 細胞の活性化とが密接に関わっていることを見いだし

た。このことから、GVHD における HHV-6 の再活性化や病態へのかかわりを研究することは、DIHS における HHV-6 再活性化の機序や役割を解明する手がかりとなり得ることを明らかにした。

分担研究者の相原は、SJS, TEN は小児の報告例が少なく、実態が明らかではないことに注目し、小児の TEN/SJS について全国調査を実施するための準備を開始した。さらに、TEN の幼児例に対して血漿交換療法の有用性について検討した。

分担研究者の梶島は DIHS 発症における形質細胞様樹状細胞の意義について検討した。DIHS 患者において、健康人や他の薬疹患者に比べ、血中 pDC 数が低下していることを示唆する結果が得られた。今後症例数を増やすことにより、DIHS におけるウイルスの再活性化が血中 pDC の低下によるものかについて検討が必要である。

研究分担者の小豆澤は TEN のモデルマウスを作製した。表皮にモデル自己抗原を発現するマウスに抗原特異的な CD8⁺T 細胞を移入することで TEN を発症する動物モデルを確立した。表皮にモデル自己抗原を発現するトランスジェニックマウスとしてケラチン 5 プロモーター下にニワトリ卵白アルブミン(OVA)を発現する K5-mOVA を用い、表皮傷害性の CD8⁺T 細胞のモデルとして OVA 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスである OT-I を用いることにより TEN が発症することを示した。

研究分担者の玉井は E-BMT マウス皮膚において、出生 12 週後の皮膚真皮内に多数の GFP 陽性細胞が存在することを確認した。これら GFP 陽性細胞は、免疫染色により線維芽細胞マ

カー蛋白を発現することを確認した。さらに FACS 解析、RT-PCR 解析により、骨髄細胞は皮膚線維芽細胞を供給し得ることを明らかにした。

研究分担者の岸本は、これまで上皮と真皮の相互作用に着眼点をおいた、細胞移植による毛包を始めとする皮膚付属器官の再生を目指した基盤研究を進め、結合織性毛根鞘細胞に関する基礎的な組織解析と、培養法確立を目指し研究を実施した。その結果、ヒト毛乳頭細胞の培養に使用している線維芽細胞培養用低血清培地を用いることで、効率よく結合織性毛根鞘細胞の培養が可能になった。結合織性毛根鞘細胞は毛乳頭細胞の供給源の可能性があることから、ヒト結合織性毛根鞘細胞の培養法の確立は、効率的な毛髪再生技術の開発に寄与すると期待される

研究分担者の白方は従来の三次元培養皮膚では重層化開始後真皮成分の退縮が目立ち、2 週間には真皮が菲薄することを抑制する方法として培養法の改善を行ったところ、bFGF 添加により真皮成分が厚い状態で長期間維持できることを明らかにした。

D. 考察

班員の施設で経験した重症多形滲出性紅斑の症例を詳細に検討することにより、DIHS 治療指針を制定した。基本的には副腎皮質ステロイド剤の使用が必要であると考え、重症の場合には大量のステロイド剤を使用する必要があると考える。また、その他の治療法としてヒト免疫グロブリン製剤静注療法、抗ウイルス薬の併用について言及した。今後はこの治療指針に基づいた治療を行い、症例を蓄積する必要があると考える。SJS、TEN、DIHS

などの薬疹の臨床像の相違は、潜伏するウイルス感染の状況の違いに基づく免疫学的な反応性の差異によりもたらされている可能性があり、この病態の解明により重症薬疹の適切な治療につながる可能性があることを示唆している。TEN に関してモデルマウスが使用可能となった点は非常に重要な意味を持っていると思われる。このマウスを利用することにより病態解明のみならず、新規治療法の開発が飛躍的に進むことが期待できる。DIHS に関してはマウスモデルは存在しないが、骨髄移植後 GVHD の病態が DIHS と極似していることが明らかとなった。ウイルス再活性化やリンパ球の機能などについて並行して解析することによりさらなる知見が得られることが期待できる。

HLA 型に関する検討ではカルバマゼピンによる DIHS には A31 が患者群に有意に高頻度に検出され、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは対照群に B*5201 の出現頻度が高かった。このように患者群ではなんらかの遺伝的背景の偏りがあることが示唆され、ゲノムワイドな遺伝子多型解析の必要性をあらためて感じさせる結果となった。症例数も増加してきており解析が進むことが期待される。疫学に関しては SJS、TEN の一次アンケート調査が終了し、推計患者数が明らかとなった。引き続き 2 次調査を開始しており、詳細な結果が得られると思われる。また、小児の疫学は全くなされていないため疫学を開始するための準備が整った。来年度には開始できると予想される。

幹細胞研究に関しては、創傷刺激により骨髄細胞が表皮へ遊走し、線維芽細胞にもなりうることが明らかとなった。

すなわち、前年度までの結果とあわせると、骨髄由来間葉系幹細胞で表皮と真皮を再生できることが示唆され、非常に興味深い知見が得られた。これらの結果を基に角膜や毛包の再生研究が飛躍的に発展することが期待される。

E. 結論

本研究により重症多形滲出性紅斑の疫学調査がスタートし、年間患者推計数が明らかとなった。DIHS に関しては治療指針を制定し、重症多形滲出性紅斑 (SJS/TEN/DIHS) の診断基準、治療指針が確立できた。重症多形滲出性紅斑におけるウイルスの再活性化、関与する遺伝子多型、血中サイトカイン、候補となりうるマーカーなど、病態が徐々に明らかとなりつつある。皮膚角膜再生については、骨髄間葉系幹

細胞を用いた表皮・真皮の再生医療法の可能性を明らかにした。表皮細胞への分化誘導法の確立とそれに係わる分子機構の解明、さらには骨髄由来表皮幹細胞への安全かつ安定的遺伝子導入法の確立が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 20 年度)

論文発表

巻末研究成果一覧表参照

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得：3 件
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

[III]

分担研究報告

薬剤性過敏症候群治療指針(2009)の作成

研究分担者 橋本公二

愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学 教授

研究要旨 診断基準が2005年に作成されたことで、薬剤性過敏症候群(DIHS)の疾患概念は確立され、その診断は的確になされるようになった。しかし、治療においては、必要以上に大量長期のステロイド薬投与がなされたり、あるいはウイルスの再活性化に慎重となるあまり十分なステロイド投与がなされなかったりといった混乱がみられた。そこで、DIHSの治療指針を作成した。

A. 研究目的

我々はこれまでに薬剤性過敏症候群(DIHS)の疾患概念を確立し、診断基準を作成した。その結果、診断は的確になされるようになったが、治療においては、必要以上に大量長期のステロイド薬投与がなされたり、あるいは十分なステロイド投与がなされなかったりといった混乱がみられた。そこで、DIHSの治療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

研究分担者とともに薬剤性過敏症候群(DIHS)の症例を詳細に解析し、中等症、重症例、治療成功例の臨床経過を詳細に検討することによりDIHS治療指針を作成した。

C. 研究結果

薬剤性過敏症候群(DIHS)の治療には、まず被疑薬の中止を行う。本疾患は皮疹のみならず多臓器障害を伴うので、十分な検索を行い重症度に応じた治療を行う。皮疹および全身症状に

対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。

副腎皮質ステロイド薬の全身投与：症例により状態が異なるため、投与する副腎皮質ステロイド薬の用法・用量は一律には決めがたい。紅皮症となっている場合、心不全などの重篤な基礎疾患をもつ場合、高齢者の場合には、早期の全身投与が推奨される。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、0.5~1 mg/kg/日で開始し、症状の軽快に伴い漸減する。

ステロイドパルス療法

重症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン500 mg~1000 mg/日を3日間投与する。パルス療法直後のステロイド投与量はプレドニゾロン換算で1 mg/kg/日を投与し、漸減する。

その他の治療法：ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法：重症例では、原則として5 g/日、3~5日間を1ク

ールとして投与することもある。
抗ウイルス薬: サイトメガロウイルスの再活性化に伴う肺炎、消化管出血、心筋炎などには、抗ウイルス薬(ガンシクロビルなど)を投与する。

参考事項

1. 発症早期で確定診断に至らない時点では、副腎皮質ステロイド薬を投与せずに慎重な経過観察をすることもありうる。
2. 経過中には敗血症、ニューモシチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症など併発することが多いので留意する。

副腎皮質ステロイド薬の不必要な長期投与をさける。

D. 考察

DIHS では、ステロイド薬の全身投与が有効であり、治療の基本となる。また、ウイルスの再活性化に対しては、免疫グロブリンや抗ウイルス薬が必要となることもある。しかし、ステロイド薬の漸減方法や、免疫グロブリンや抗ウイルス薬の使用の是非とタイミングについては施設により考え方に相違がある。そこで今回の治療指針は、基本的考え方を示すものとし、今後、さらに検討を加えていくこととした。

E. 結論

薬剤性過敏症候群治療指針(2009)を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Zhu P, Hata R, Cao F, Gu F, Hanakawa Y, Hashimoto K, Sakanaka M: Ramified microglial cells promote astroglialogenesis and maintenance of neural stem cells through activation of Stat3 function. *FASEB J.* 22:3866-77, 2008

Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K: A marked increase in serum soluble Fas ligand in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 159:981-4, 2008

Nanba D, Inoue H, Shigemi Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: An intermediary role of proHB-EGF shedding in growth factor-induced c-Myc gene expression. *J Cell Physiol.* 214:465-73, 2008

Isokame M, Hieda M, Hirakawa S, Shudou M, Nakashiro K, Hashimoto K, Hamakawa H, Higashiyama S: Plasma-membrane-anchored growth factor pro-amphiregulin binds A-type lamin and regulates global transcription. *J Cell Sci* 121:3608-18, 2008

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

Dai X, Sayama K, Tohyama M,

Shirakata Y, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Hashimoto K.: The NF-kB, p38 MAPK and STAT1 pathways differentially regulate the dsRNA-mediated innate immune responses of epidermal keratinocytes. *Int Immunol.* 20:901-9, 2008

Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Batchelor J, Hashimoto K, Iijima M: Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 158: 640-642, 2008.

石川真奈美, 岡崎秀規, 藤山幹子, 村上信司, 橋本公二, 野間陽子: 【高齢者の皮膚病 炎症性】臨床例 アロプリノールが原因薬剤として疑われた TEN 型薬疹 皮膚病診療; 30: 279-282, 2008.

橋本公二, 藤山幹子: 【第1巻 湿疹・皮膚炎/蕁麻疹/痒疹/薬疹】薬疹 DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) 皮膚科診療カラーアトラス大系; 1: 152-153, 2008.

藤山幹子, 橋本公二: 皮膚 過敏症候群 医薬品副作用ハンドブック; 210-211, 2008.

藤山幹子, 橋本公二: 【特集/最近のトピックス 新しい検査法と診断法】Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)におけるウイルス検査 何をどのタイミングで依頼するか 臨床皮膚科; 62: 68-71, 2008.

藤山幹子, 橋本公二: 【HHV-6 が関与する病態の多様性】HHV-6 と薬剤過敏

症 血液 5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患; 184-189, 2008.

橋本公二: 重症薬疹 DIHS の病態 (Q & A) 日本医事新報; 95-96, 2008.

藤山幹子, 橋本公二: 【医薬品副作用学 薬剤の安全使用アップデート】副作用各論 重大な副作用 皮膚 過敏症候群 日本臨床; 65 医薬品副作用学; 341-343, 2008.

橋本公二: 【特集/再生医療と RAS の関係を探る】創傷治癒・皮膚再生と RAS *Angiotensin Research*; 5: 41(257)-46(262), 2008.

2. 学会発表

Hashimoto K, Amagai M, Ikeda S: A double-blind clinical trial of IVIG for pemphigus in Japan. *Post IID 2008 Satellite International Meeting on Autoimmune Bullous Diseases*, May 17-19, Ootsu.

Tokumaru S, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Yang L, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Nuclear translocation of phosphorylated STAT3 is essential for lymphatic endothelial cell migration induced by VEGF-A. *International Investigative Dermatology*, May 14-17, Kyoto, 2008.

Yang L, Shirakata Y, Hirakawa S, Dai X, Hanakawa Y, Tokumaru S, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Myofibroblasts differentiation is modulated by epithelialmesenchymal in human living skin

equivalents. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Hirakawa S, Watanabe S, Tanemura A, Detmar M, Hashimoto K: Activation of tumor and nodal lymphatic vessels promotes metastasis of extramammary Paget's disease undergoing epithelial-mesenchymal transition. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Tohyama M, Hanakawa Y, Dai X, Yang L, Hirakawa S, Tokumaru S, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K: Augmentation of IL-22 receptor expression and IL-20 subfamily production plays a critical role in psoriasis. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Sayama K, Yamamoto M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Akira S, Hashimoto K: Conditional ablation of Ubc 13, a mediator of innate immunity, in keratinocytes induces abnormal differentiation, decreased proliferation, and apoptosis. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Shirakata Y, Yang L, Hanakawa Y, Tokumaru S, Hirakawa S, Tohyama M, Dai X, Sayama K, Yoshimura A, Hashimoto K: Keratinocyte-specific SOCS3 knockout mice show clinical phenotypes similar to human

psoriasis. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Kishimoto J, Shirakata Y, Fuziwara S, Soma T, Hashimoto K: Hair-inducing ability of cultured human dermal papilla cells. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Hirakawa S, Matsuo K, Hashimoto K: Lymph node lymphangiogenesis and metastasis: Role of tumor and lymphatic vessel activation in extramammary Paget's disease. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October 28-30, Nagoya, 2008. Selected for international session.

Hirakawa S, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Katayama I, Detmar M, Hashimoto K: Activation of tumor and nodal lymphatic vessels promotes metastasis of extramammary Paget's disease undergoing epithelial-mesenchymal transition. UICC World Cancer Congress. Geneva, Switzerland August 27-31, 2008.

Hirakawa S, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Katayama I, Detmar M, Hashimoto K: Activation of tumor and nodal lymphatic vessels promotes metastasis of extramammary Paget's disease undergoing epithelial-mesenchymal transition. 5th International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.