

Hirakawa S, Nagamatsu S, Tanemura A, Matsuo K, Katayama I, Detmar M, Hashimoto K: Activation of tumor and nodal lymphatic vessels promotes metastasis of extramammary Paget's disease undergoing epithelial-mesenchymal transition. Gordon Research Conference, Molecular Mechanisms in Lymphatic Function and Disease. Ventura, March 2-7, U. S. A., 2008.

Shirakata Y, Yang L, Hashimoto K: Successful treatment of giant congenital melanocytic nevus with new skin equivalent using amnion membrane. The 17th congress of the European Academy of Dermatology Venereology, Sep 17-20, Paris, 2008.

Hashimoto K, Tohyama M: Drug-induced hypersensitivity syndrome. International symposium on solvent-induced, severe hypersensitivity reactions and human herpesvirus 6 reactivation, Nagoya, Nov. 29-30, 2008.

Yang L, Shirakata Y, Tokumaru S, Dai X, Hirakawa S, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Human amnion improves the development of basement membrane and epidermogenesis in a living skin equivalent. The 10th China-Japan Joint Meeting of Dermatology, Hangzhou, China, Oct. 30-Nov. 2, 2008.

Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Yang L, Hashimoto K: The NFkB, p38, and STAT1 pathways differentially regulate the dsRNA-mediated innate immune responses of epidermal keratinocytes. The 10th China-Japan Joint Meeting of Dermatology, Hangzhou, China, Oct. 30-Nov. 2, 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

実用新案登録：なし

その他：なし

薬剤性過敏症候群治療指針(2009)

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。

1. 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。

2. 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、ニューモシスチス肺炎、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。
3. 副腎皮質ステロイド薬の不必要な長期投与をさける。

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

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

研究分担者 塩原哲夫
杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(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。個体のウイルス感染状況の差異が薬疹の臨床症状の相違に関与している可能性が推測された。

A. 研究目的

薬疹においては同一の薬剤が播種状紅斑丘疹型の薬疹、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)などの様々な臨床像をもたらすことが知られている。この相違については、個体の遺伝的素因や基礎疾患、薬剤の摂取期間などの要因が指摘されてきてはいるものの未だ明らかではない。DIHS では経過中に human herpesvirus 6(HHV-6) の再活性化を始めとして多種のヘルペスウイルスが次々に再活性化して多彩な臨床所見の発現に寄与することが知られているが、SJS や TEN についてはこのような視点からウイルスの検索はほとんどなされていない。本年度は臨床像の異なる SJS、TEN と DIHS において個体のウイルス感染（再活性化）の違いを知るために、末梢血において白血球中に検出される EBV を検索し比較検討を行った。

B. 研究方法

2002 年～2008 年間に杏林大学医学部皮膚科に入院した SJS/TEN 症例と DIHS 症例を対象とし、発症初期 2 週間以内の末梢血液の白血球中の Epstein-Barr virus(EBV) DNA を polymerase chain reaction (PCR)法にて検索し比較した。対象は SJS/TEN 症例は男性 3 例、女性 10 例で、平均年齢 51.8 歳(range:20～81 歳)、DIHS 症例は男性 6 例、女性 6 例で、平均年齢 47.4 歳(range:20～74 歳)である。

C. 研究結果

発症初期に EBV DNA は SJS/TEN 症例 13 例中 9 例(69%)で検出され、DIHS 症例では 12 例中 2 例(17%)で検出された。SJS/TEN 症例と DIHS 症例群の比較では明らかに SJS/TEN 症例で EBV DNA の検出率が高い傾向が確認された。さらに、SJS 症例と TEN 症例に分けて発症初期の EBV DNA を比較したところ、SJS 症例では 6 例全例(100%)で検出されたのに対し、TEN

症例では7例中3例(43%)で検出され、EBVの感染の状態にSJSとTENにおいても差異が認められた。また、EBV DNAはSJS症例では全経過において検出される傾向がみられたが、大部分のDIHS症例では経過中に一過性に検出された。

D. 考察

SJS/TEN症例とDIHS症例で発症初期のEBV-DNAの検出率に顕著な違いが認められたことから、SJS/TEN症例とDIHS症例では発症時にすでに個体のウイルス感染(再活性化)の状態が明らかに異なっていると推測される。また、SJS症例とTEN症例においても差が認められたことから、今後は両疾患において他のウイルスも含めて感染状態を検索していく必要がある。この度の結果は薬疹発症時にすでにウイルスに反応するリンパ球およびサイトカインなどの環境が病型において異なっていることを示唆している。個体のウイルス感染の状況に基づく免疫学的環境の差異が薬剤に対する反応性の違いを引き起こすことにより、ひいては薬疹の異なる臨床症状をもたらしている可能性が推測された。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aota N, Shiohara T, Kano Y, Fukuoka T, Shiohara T. Systemic lupus erythematosus presenting with Kokuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome: A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. *Dermatology* (in press).
2. Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009, 9: 71-7.
3. 満山陽子, 塩原哲夫. ブフェキサマク接触皮膚炎 *Visual Dermatology* 2008, 12: 1294-9.
4. 塩原哲夫: 感染と薬剤アレルギー. *アレルギー* 2008, 57: 1270-4.
5. Kano Y, Hirahara K, Asano Y, Shiohara T. HLA-B allele associations with certain drugs are not confirmed in Japanese patients with severe cutaneous drug reactions. *Acta Derm Venereol* 2008, 88: 616-8.
6. 塩原哲夫: スティーブンス・ジョンソン症候群と向き合う SJS研究最前線 Stevens-Johnson症候群の発症メカニズム. *Visual Dermatology* 2008, 7: 762-5.
7. Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, Kano Y. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 2008, 10: 206-26.
8. 塩原哲夫: 薬疹の新しい展開. 炎症と免疫2008, 16: 404-6.
9. 塩原哲夫: 内科医に役立つ皮膚科の知識 薬疹の検査法. *内科* 2008, 101: 761-4.

10.何川宇啓, 浅野祐介, 福田知雄, 狩野葉子, 塩原哲夫: サイトメガロウイルスによる消化管出血をきたした薬剤性過敏症症候群の1例. 臨皮 2008,62: 278-81.

11.Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008, 158: 1230-8.

2. 学会発表

1.何川宇啓, 平原和久, 塩原哲夫: MTX治療中のRA患者に発症した lymphomatoid granulomatosis (LYG) の1例. 第823回日本皮膚科学会東京地方会(城西地区). 平成21年1月17日, 東京.

2.佐藤洋平, 稲岡峰幸, 平原和久, 塩原哲夫: 間擦疹型薬疹の臨床を呈した非色素沈着性多発性固定薬疹の1例. 第821回日本皮膚科学会東京地方会(城西地区). 平成20年11月15日, 東京.

3.稲岡峰幸, 堀江千穂, 井上桐子, 平原和久, 塩原哲夫: 帯状疱疹後に発症し、肉芽腫反応を伴った薬剤性過敏症症候群の一例. 第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 平成20年10月12日, 名古屋.

4.堀江千穂, 稲岡峰幸, 井上桐子, 平原和久, 塩原哲夫: 帯状疱疹後に発症し、著明な好酸球浸潤を伴った薬剤性過敏症症候群の一例. 第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 平成20年10月12日, 名古屋.

5.Kano Y, Asano Y, Hirahara K, Shiohara T. Autoimmune disease occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. 6th international conference on HHV-6

and 7. June 21, 2008, Baltimore.

6.塩原哲夫: 感染症と薬剤アレルギー. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会. 平成20年6月12日, 東京.

7.Takahashi R1, Kimishima M, Yamazaki Y, Shiohara T (1Div. of Flow Cytometry). The timing of dysfunction of regulatory T cells determines the pattern and outcome of T cell-mediated severe drug eruptions. *International Investigative Dermatology*. May 17, 2008, Kyoto.

8.Aota N, Fukuhara M, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Autoimmune disease as sequelae of drug-induced hypersensitivity syndrome. 2nd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. May 12, 2008, Kyoto.

9.Takahashi R, Shiohara T. Trafficking receptor expression on regulatory T cells in severe drug eruptions. 3rd International drug hypersensitivity meeting. April 12, 2008, Paris.

10.Mitsuyama Y, Kano Y, Hirahara K, Mizukawa Y, Shiohara T. Usefulness of monitoring of cytokine expression to evaluate therapeutic efficacy of plasmapheresis in patients with toxic epidermal necrolysis. 3rd International drug hypersensitivity meeting. April 12, 2008, Paris.

11.Kano Y, Hirahara K, Asano Y, Mitsuyama Y, Tahahashi R, Shiohara T. Association between drug and human herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome /drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. 3rd International drug hypersensitivity meeting. April 12, 2008, Paris.

12. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R.
Update on regulators: regulatory T
cells in DIHS/DRESS and SJS/TEN.
3rd International drug hypersensitivity
meeting, April 12, 2008, Paris

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定
を含む)
なし

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

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

研究要旨 2000 年から 2007 年の 8 年間に当科 2 施設で経験した SJS 27 例と 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。

研究協力者
山根裕美子（横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学、大学院生）
相原道子（同附属病院教授）
繁平有希（同大学院生）

漿交換療法を試みてきた。そこで今回われわれは当科での実際に行っている治療の現状とその効果を評価するため、2000 年から 2007 年の 8 年間に当科 2 施設で経験した SJS および TEN 46 例についてその臨床的特徴および治療効果について検討した。

A. 研究目的

2007 年に本研究班により Stevens-Johnson syndrome (SJS) および toxic epidermal necrolysis (TEN) の治療指針が作成された。それによれば、SJS、TEN の治療の第 1 選択はステロイド薬の全身投与であり、症例に応じて、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法や血漿交換療法が試みることが推奨されている。当科ではこの治療指針作成以前より、ステロイド薬の全身投与、特にステロイドパルス療法を施行し、さらに重篤な症例では免疫グロブリン大量療法や血

B. 研究方法

調査対象は、2000 年から 2007 年の 8 年間に当科 2 施設（横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター）で経験した SJS 27 例と TEN 19 例とした。診断は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。これらの症例における年齢・性、基礎疾患、原因および発症までの経過、臨床症状、治療および予後について調査した。

C. 研究結果

1) 年齢と性,原因薬剤

今回検討した SJS は 27 例 (男性 10 例、女性 17 例) で、年齢は 22~87 歳 (平均 57.3 歳) であった。TEN は 19 例 (男性 8 例、女性 11 例) で、年齢は 10~79 歳 (平均 53.2 歳) であった。推定された原因薬剤のうち、SJS では抗痙攣薬 (20.0%) が最も多く、なかでもカルバマゼピンが 3 例と最も多かった。次いで感冒薬 (10.0%) が多かった。TEN では抗菌薬が (15.8%) と最も多く、続いて NSAIDs および感冒薬 (10.5%) と抗痙攣薬 (10.5%) が多かった。

2) 皮膚および粘膜症状,合併症

角結膜炎および/または口腔口唇粘膜のびらんや出血は TEN の 1 例を除いた全例でみられた。TEN 症例の最大表皮剥離面積は平均 46.1% (10-95%) であり、そのうち 70% を超える表皮剥離を示した症例が 5 例みられた。合併症は SJS、TEN とともに肝障害が最も多く、SJS の 40.7% (11 例)、TEN の 47.3% (9 例) にみられた。SJS では消化管障害と呼吸器障害が次いで多く、それぞれ 4 例 (14.8%) と 2 例 (7.4%) であった。経過中に生じた感染症は肺炎と敗血症がほとんどであり、SJS、TEN の両者に認められた。敗血症を生じた症例は SJS の 1 例 (3.7%) と TEN の 2 例 (10.5%) のみであり、TEN の 2 例はいずれも死亡した。なお、死亡例以外の症例は、いずれの障害も後遺症を残さず治癒した。

3) 治療および予後

死亡率は SJS が 3.7% (1 例)、TEN が 21.1% (4 例)、全体で 10.9% (5 例) であった。全身管理や局所療法とともに行われた主な治療法はステロイド薬全身投与、免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法の 3 つに大別された (表 Table. 1、2)。

ステロイド薬単独投与と併用療法の両者を合わせたもののうちステロイドパルス療法 (mPSL 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 11 例 (40.7%)、TEN が 16 例 (84.2%) であった。

免疫グロブリン大量療法が施行された理由としては、ステロイドパルス療法施行後の症状の進行および感染症の合併が挙げられた。ステロイド全身投与と血漿交換療法が併用されたのは TEN の 75 歳男性例 (5.3%) のみであり、この症例は ICU 管理下でステロイドパルス療法施行後も急激に表皮剥離が進行したが、全血漿交換療法をパルス直後に併用することにより速やかな改善をみた。

ステロイド全身投与と免疫グロブリン大量療法でも進行し、さらに血漿交換療法を併用した症例は SJS、TEN とともに 1 例ずつであり、いずれも治癒した。

D 考察

今回検討した SJS、TEN の平均年齢はいずれも 50 歳代であり、大学病院という特殊性もあって、重症例が多く含まれていた。

当科における治療としては、発症時より MRSA 肺炎を合併していた TEN の 1 例を除き全例でステロイド薬の全身投与が行われた。これまでの当科における SJS の治療の中心はステロイ

ド薬の単独療法、それも非パルス療法であるのに対し、TEN ではステロイドパルス療法が中心であった。SJSにおいても重篤な眼症状を呈していた症例では皮疹の程度にかかわらずステロイドパルス療法が施行され、いずれも予後良好であった。これは、皮膚症状だけでなく粘膜症状の重症度がステロイドパルス療法の選択基準のひとつとなりうることを示すものと思われた。これらステロイド薬を投与された大部分の症例は、重篤な合併症を生じることなく良好な経過をたどっており、適切なステロイド薬の使用はSJS および TEN に有効な治療法であることが示唆された。さらにステロイド投与後も症状が進行した TEN では、早期に血漿交換療法や免疫グロブリン大量療法の併用が行われ、ステロイド単独投与が無効な症例にも有効であることが示された。

E 結論

発症早期から病態を正確に把握し、ステロイドの効果が十分にみられない場合には他の療法を積極的に施行することが重要であることが示唆された。

F 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成 20 年度)

1. 論文発表

総論

- 1) 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.
- 2) 池澤善郎: DIHS とウイルス感染.

Medical Science Digest, 34:234-238, 2008.

- 3) 池澤善郎: 皮膚病変からみた Stevens-Johnson 症候群. *Visual Dermatology*, 7:728-733, 2008,7.

- 4) 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.

- 5) 松倉節子, 池澤善郎: 薬物アレルギー. *臨床と研究*, 85:222-226, 2008,2.

原著

- 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(10):683-5, 2008.

- 2) 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.

- 3) 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.

- 4) 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 $\alpha 2b$ (PEG-IFN $\alpha 2b$)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.

5) 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: プシラミンによる 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.

6) 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: 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.

2) 池澤善郎: A. 薬疹とはー診断基準, 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.

3) 相原道子, 池澤善郎: A-4. 重症薬疹の治療ー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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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・診断ー疑うことから始める 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.

8) 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.

9) 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.

10) 山根裕美子, 池澤善郎: C. 薬疹とウイルス感染. 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.

11) 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・診断ー疑うことから始める 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.

12) 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ーその傾向と対策 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)池澤善郎：薬剤アレルギー検査の評価。第71回日本皮膚科学会東京支部学術大会(講演), 東京, 2008,2.

2)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.

3)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.

4)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.

5)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.

6)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.

7)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：イソソルピドゼリンによる薬疹の1例。第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008,11.

8)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.

9)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.

H 知的財産の出願・特許状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

Table.1 Treatments in patients with SJS and TEN

	Number of cases	
	SJS	TEN
Supportive care only	0	1(5.3%)
Steroid therapy	24(88.9%)	9(47.4%)
steroid pulse therapy	9(33.3%)	8(42.1%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy	2(7.4%)	7(36.8%)
Steroid therapy and Plasmapheresis	0	1(5.3%)
Steroid and High dose immunoglobulin therapy and Plasmapheresis	1(3.7%)	1(5.3%)
Total	27 cases (1)	19cases (4)

() deceased cases

Table.2 Characteristics of patients treated with Combination therapy

Case No.	Age / Sex	Comorbidity	Maximum skin detachment (%)	Therapy	Reason for starting combination therapy	Severe complications	SCORTEN	Outcome
Steroid and High dose immunoglobulin therapy								
SJS 1	72 / F	systemic sclerosis	10%	mPSL 1000mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	skin lesions exacerbated rapidly, and didn't respond even after starting steroid pulse therapy	-	-	Alive
SJS 2	35 / M	HSV-1 infection?	10%	mPSL 500mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	because of the suspicion of virus infection, antiviral therapy was started before the steroid therapy was initiated.	-	-	Alive
TEN 1	74 / M	DMPCST	40%	mPSL 1500mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	combination of the plasmapheresis was not performed for the severe skin detachment	Pharyngitis DIC +	4	Deed
TEN 2	30 / F	not determined	>30%	mPSL 500mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	skin lesions exacerbated even after starting PSL 500mg/day	-	3	Alive
TEN 3	30 / M	Acute rheumatism	70%	mPSL 1000mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	before admission to our hospital, he was treated with mPSL 500mg/day and intravenous IgG	-	3	Alive
TEN 4	73 / M	not determined	>30%	mPSL 500mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	skin lesions didn't improve even after starting steroid pulse therapy	Esophagitis	2	Alive
TEN 5	30 / F	not determined	>30%	mPSL 1000mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	fracture and death 2 weeks after the onset of the eruption	-	2	Alive
TEN 6	54 / M	not determined	50%	PSL 400mg/day intravenous IgG 20g/day x 3days CvA* 20mg/day	skin lesions exacerbated even after starting PSL therapy and were merged in severity	Septic shock	6	Deed
TEN 7	75 / F	Pharyngitis	10%	mPSL 1000mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days	skin lesions didn't improve even after starting steroid pulse therapy	-	3	Alive
Steroid therapy and Plasmapheresis								
TEN 8	75 / M	DMPCST	40%	mPSL 1000mg/day x 3days DPFP 2days	skin lesions exacerbated even after starting steroid pulse therapy	-	4	Alive
Steroid and High dose immunoglobulin therapy and Plasmapheresis								
SJS 3	26 / F	DSS	10%	intravenous IgG 100g/day intravenous IgG 20g/day x 3days DEX*** 2.00mg subcutaneous 4times	plasmapheresis was performed for treating severe diarrhea post-pulse	-	-	Alive
TEN 9	25 / F	osteoporosis	30%	mPSL 1000mg/day x 3days intravenous IgG 20g/day x 3days DPFP 3days	skin lesions exacerbated even after starting steroid pulse therapy and high-dose immunoglobulin therapy	-	0	Alive

mPSL: Methylprednisolone

**PE: Plasma exchange

HSV: Herpes simplex virus

***DPFP: Double filtration plasmapheresis

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

PSL: Prednisolone

*CvA: Cyclosporin A

Table.3 Deceased cases of SJS and TEN

Case No / gender	Underlying disease	Causative drug	Indication for drug therapy	Maximum skin detachment (%)	Clinical course of the skin lesion	Some complications and cause of death	Maximum doses of corticosteroids and other therapies	SCORED ¹	Time to death ²
SJS									
1 / 45M	Not particular	Not determined (PRED ³ , Cyclosporin A ⁴)	Malignant lymphoma	10%	Recovering gradually	Respiratory failure	PSL 50mg/day	-	24 days
TEN									
2 / 56F	Essentially	Not determined (Cyclosporin A ⁴ , NSAIDs ⁵)	Cold	48%	No change	Edema of tracheobronchus, Bradycardia	mPSL 1500mg/day ⁶ 7 days, immunoglobulin Ig G 3days	4	8 days
3 / 75F	Rheumatoid arthritis, Hemodialysis (HD) for acute chronic HBV ⁷	Herbal medicine	Cold	>20%	Recovering gradually	Renal dysfunction, Sepsis, DIC	Methotrexate 20mg/day	1	28 days
4 / 74M	Diabetes mellitus, Renal failure, Asthma, Hypertension, Angina pectoris	IPRED ³	Acute joint inflammation	40%	Recovered completely	Perforation of intestine, Pneumonia, DIC ⁸	mPSL ⁶ 1500mg/day ⁶ 3days, immunoglobulin 20g/day ⁹ 3days	4	21 days
5 / 64M	Chronic nephritis	Not determined	Multiple myeloma	55%	Recovered slightly	Sepsis shock	PSL 40mg/day, CyA ⁴ 20mg/day, immunoglobulin 10g/day ⁹ 3days	5	28 days

¹Time between the onset of eruption and death

²PSL : Prednisolone ⁴CyA : Cyclosporin A

³mPSL : Methylprednisolone

⁵DIC : Disseminated intravascular Coagulation

⁶NSAIDs : Non-steroidal anti-inflammatory drugs

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（一次アンケート最終報告）
-Stevens-Johnson 症候群(SJS)/Toxic Epidermal Necrolysis(TEN)登録票-

研究分担者 飯島正文
昭和大学医学部皮膚科 教授

研究分担者 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
昭和大学医学部皮膚科講師 渡辺秀晃
昭和大学医学部皮膚科 北見 周

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。

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

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（607 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 607 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

607 施設中 332 施設が回答（回答率 54.7%、東京 61.3%、西部 56.6%、中部 51.0%、東部 50.4%の順）、協力が得られた施設は 332 施設中 276 施設（83.1%、東京 89.0%、西部 82.8%、東部 82.6%、中部 77.8%の順）であった。

2. SJS 症例数

2005 年は 143 例（東京 47、中部 33=東部 33、西部 30 の順）、2006 年は 202 例（東京 71、中部 57、東部 46、西部 28 の順）、2007 年は 250 例（東京 107、中部 58、東部 48、西部 37 の順）であった。3 年間の合計は 595 例で、年平均 198 例であった。

3. TEN 症例数

2005 年は 48 例（中部 14=東京 14、東部 12、西部 8 の順）、2006 年は 62 例（東京 22、中部 17、西部 14、東部 9 の順）、2007 年は 80 例（東京 26、西部 21、中部 19、東部 14 の順）であった。3 年間の合計は 190 例で、年平均 63.3 例であった。

4. SJS+TEN 症例数

2005 年は 191 例（東京 61、中部 47、東部 45、西部 38）、2006 年は 264 例（東京 93、中部 74、東部 55、西部 42）、2007 年は 330 例（東京 133、

中部 77、東部 62、西部 58）で 3 年間では 785 例（東京 287、中部 198、東部 162、西部 138）で年間 261.7 件であった。

D. 考察

厚生労働省難治性疾患克服研究事業、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者 永井正規）報告の難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第 2 版）全国疫学調査に基づく患者数の推計方法によると、推定患者数は無作為回収を前提とすると（報告患者数）/（回収率）となる（回収率=（回収機関数）/（調査機関数））。

今回の結果を算定してみると、回収率 54.7%として 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。

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より推定患者数を算定してみると、SJS+TEN の推

定発症は3年間で1438件(年間479件)で、2000年の厚生省報告件数より上回った。またSJS+TENの推定発症率は人口100万人あたり3.7人であった。

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し、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20年度)

1. 論文発表

Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, Ohba M, Sueki H, Kokubu F, Hizawa N, Adachi M, Huang SK, Iijima M. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 129(3): 650-656, 2009.

Yamamoto M, Nakada T, Iijima. Primary cutaneous T-cell lymphoma, unspecified, exhibiting an aggressive clinical course and a cytotoxic phenotype. *Int J Dermatol.* 47: 720-722, 2008.

Yajima Y, Sueki H, Oguro T, Yoshida T, Iijima M. Effects of oral

administration of ciclosporin A on skin carcinogenesis: a study using the two-stage carcinogenesis protocol in mice. *Clin Exp Dermatol.* 33(4): 478-483, 2008.

北見 周, 藤島沙和, 渡邊理枝, 渡辺秀晃, 飯島正文. 重症薬疹データベース化の試み. 速報 第一次アンケート *J Environ Cutan Allergol.* 3(1):18-22, 2009.

渡辺秀晃, 飯島正文. 重症型薬疹に対する厚生労働省を含めた各組織の対応と患者会・マスメディア. *日皮会誌,* 118(13), 2686-2689, 2008.

渡辺秀晃, 飯島正文. 薬剤性過敏症候群(DIHS). *Brain Medical.* 21(1), 2009, (印刷中)

飯島正文. SJS患者会とのつきあいから何を学んだか. *J Visual Dermatol.* 7(7):726-727, 2008.

藤島沙和, 渡辺秀晃, 北見周, 飯島正文. マイコプラズマ感染症が原因であったStevens-Johnson症候群の成人例. *J Visual Dermatol.* 7(7):780-781, 2008.

宇野裕和, 渡辺秀晃, 北見周, 飯島正文. 明らかな薬剤摂取歴なしに発症したStevens-Johnson症候群. *J Visual Dermatol.* 7(7):778-779, 2008.

長村蔵人, 渡辺秀晃, 北見周, 飯島正文, 小出良平. 眼科との連携により失明を食い止めた例. *J Visual Dermatol.* 7(7):776-777, 2008.

北見 周, 藤島沙和, 渡邊理枝, 渡辺秀晃, 飯島正文. SJS/TEN 症例数調査 2005-2007 (速報値) 重症薬疹データベース事務局から. J Visual Dermatol. 7(7):750-753, 2008.

渡辺秀晃, 飯島正文. 重症型薬疹の治療. 皮膚科診療カラーアトラス大系. 1 巻, 東京: 講談社, 2008, pp144-145.

渡辺秀晃, 飯島正文. Stevens-Johnson 症候群型薬疹. 皮膚科診療カラーアトラス. 1 巻, 東京: 講談社, 2008, 148-149.

北見由季, 香川三郎, 飯島正文. カンジダ性毛瘡の 1 例. 真菌誌. 49(2): 81-86, 2008.

大和田俊輔, 藤原建樹, 兼子直, 飯島正文. 海外での新推奨用量による lamorigine の臨床評価-バルプロ酸ナトリウム服用でんかん患者を対象とした第 III 相試験. 新薬と臨床. 57(9) 別: 1442-1453, 2008

2. 学会発表

Hideaki Watanabe, Mio Kawaguchi, Miyoko Ogura, Satoshi Matsukura, Hiroko Takeuchi, Motoi Ohba, Hirohiko Sueki, Fumio Kokubu, Nobuyuki Hizawa, Mitsuru Adachi, Shau-Ku Huang, Masafumi Iijima. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. International Investigative Dermatology, May 14-17, Kyoto, 2008.

Hideaki Watanabe, Michihiro Kamijima, Tamie Nakajima, Mikiko Tohyama, Koji Hashimoto, Masafumi Iijima. Hypersensitivity syndrome caused by trichloroethylene. International Symposium on Solvent-induced Severe Hypersensitivity Reactions and Hyman Herpesvirus 6 Reactivation. Nov. 29-30, Nagoya, 2008.

飯島正文. 重症薬疹, 特に SJS/TEN, DIHS の特徴的な皮疹とその初期疹. 第 107 回日本皮膚科学会総会, 4 月 18-20 日, 京都, 2008

渡辺秀晃, 飯島正文. 重症型薬疹に対する厚生労働省を含めた各組織の対応と患者会・マスメディア. 第 107 回日本皮膚科学会総会, 4 月 18-20 日, 京都, 2008

渡辺秀晃, 飯島正文. 薬剤性過敏症候群 一新しくわかってきたこと. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 11 月 27-29 日, 東京, 2008

経過中に急性腎不全, ショックをきたシアロプリノールによる drug-induced hypersensitivity syndrome と考えられた 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. 11 月 7-9 日, 大阪, 2008

H. 知的所有権の出願・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

重症多型滲出性紅斑の初期治療と眼科的予後に及ぼす影響

研究分担者 外園千恵
京都府立医科大学眼科学 講師

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、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。これらの遺伝子多型が発症に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

- 1) 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) は急性期に眼粘膜障害を生じやすく、たとえ全身所見が軽快しても癬痕性角膜混濁に陥った場合には視力予後が極めて不良である。しかし、視力予後の観点から急性期の治療について検討した報告は知る限りない。今回、発症初期に京都府立医大眼科で治療を開始した SJS と TEN の初期治療と予後を検討した。
- 2) 発症に関する素因を解明するため、眼合併症患者の血液を用いて遺伝子多型解析を行った。

B. 研究方法

- 1) 対象は発症後 4 日以内に京都府立

医大眼科で診断した急性期症例で眼障害を伴った SJS4 例、TEN1 例の 5 例 10 眼(男性 2 例、女性 3 例、平均年齢 33.4±9.8 歳、平均観察期間 9.2±3.7 ヶ月)である。診断基準 2005 に準じて診断し、ステロイドパルスに加えて、ベタメタゾン・抗菌薬の局所投与を行った。急性期の前眼部所見、治療経過、結膜囊細菌検査、癬痕期の前眼部所見、涙液及び眼瞼の状態、視力予後について検討した。

- 2) SJS/TEN 患者 76 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、IL13 遺伝子多型 promoter-1111 と Arg110Gln、ならびに、IL4 遺伝子多型 promoter-590 についてダイレクトシーケンス法にて解析した。また、同時に、IL4R 遺伝子多型 Gln551Arg についても解析した。また、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ケンシング法にて解析した。

C. 研究結果

1) 急性期に 10 眼全てにおいて偽膜性結膜炎を認め、4 眼に結膜上皮欠損、3 眼に角膜上皮欠損を認めた。治療の全期間を通じて輪部上皮は保存された。結膜囊細菌検査を行った 8 眼中 2 眼に MRSA、2 眼に CNS を検出したが、全経過を通じて感染症を発症した症例はなかった。炎症は約 3 ヶ月で沈静化し、癒痕期(発症後 1 年)には 10 眼全てで角膜は清明、視力は全例で 1.0 以上と良好であった。

2) IL13 遺伝子多型 Arg110Gln について有意な差を認めた(G vs A $p=0.014$ オッズ比 1.8)。IL4 については有意差を認めなかったが、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が判明した ($p=0.0006$, オッズ比 2.6)。

FasL 遺伝子多型 rs.3830150 について有意な差を認めた(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

発症早期に全身・局所の十分なステロイド投与を行うことで、皮膚所見に加えて眼所見の沈静化が得られた。早期に診断し、強力な消炎治療を行うことで、輪部疲弊症を発症せず良好な視力予後を得ることができる。

IL13 遺伝子多型と FasL 遺伝子多型について有意な差を認めたことより、

SJS 発症に遺伝的素因が関与することは明かである。

E. 結論

発症初期のステロイドパルスと眼局所ベタメタゾン投与は視力予後改善に有用である。発症には遺伝的素因が関与する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 20 年度)

論文発表

1. 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.*
2. 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.*
3. 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
4. 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
5. 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.
 6. 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.
- 学会発表
1. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S. 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.
 2. Sotozono C, Araki Y, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Kinoshita S. 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.
 3. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, Kinoshita S. Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. World Ophthalmology Congress (WOC) 2008, Hong Kong, 2008. 7.29.
 4. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome in Japanese. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
 5. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Kinoshita S. Importance of Ocular findings for the early diagnosis of Stevens-Johnson syndrome. 2008 American Academy of Ophthalmology, Atlanta, USA. 2008. 11. 10.
 6. 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 回角膜カンファレンス、千葉、2008、2、28.
 7. 足立絃子、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