

- 一例、第 32 回角膜カンファレンス、千葉、2008、2、29.
8. 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
  9. 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.
  10. 外園千恵. 教育講演 12 重症薬疹と新規薬疹「重症薬疹の眼合併症」. 第 107 回日本皮膚科学会総会、京都、2008. 4. 19.
  11. 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.
- 182-188, 中山書店, 東京, 2008.
2. 外園千恵: SJS における眼病変の早期診断と対応とは? Q&A でわかるアレルギー疾患. 18-20, 丹水社, 東京, 2008.
  3. 外園千恵: 症例 3: 眼障害を伴う SJS. 薬疹のすべて. 120-127, 南江堂, 東京, 2008.
  4. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群と眼障害. あたらしい眼科 25(4): 465-469, 2008.
  5. 外園千恵: Stevens-Johnson 症候群における眼合併症. 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology 7(7): 738-743, 2008.
  6. 外園千恵: SJS における眼病変の早期診断と対応とは?. Q&A でわかるアレルギー疾患 4(1): 18-20, 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
- 著書・総説
1. 外園千恵: SJS と TEN の眼合併症. 最新皮膚科学体系 2008-2009.

厚生労働省科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 森田栄伸  
島根大学医学部皮膚科学 教授

**研究要旨** カルバマゼピンによる薬剤性過敏性症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome : 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、リンパ球幼弱試験（drug lymphocyte stimulation test : 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た（ $P < 0.003$ ）。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（ $P < 0.001$ ）。対照群の DLST を B\*5201 保有群と非保有群と比較すると保有群が高い傾向がみられた（ $P < 0.0609$ ）。

共同研究者 塩原哲夫  
（杏林大学医学部皮膚科教授）  
共同研究者 狩野葉子  
（杏林大学医学部皮膚科准教授）  
共同研究者 新原寛之  
（島根大学医学部皮膚科大学院生）

**A. 研究目的**

カルバマゼピンは重症型薬疹の頻度が高い薬剤の 1 つであり、なかでも DIHS では最も高頻度に原因薬剤となる。近年、海外にて重症薬疹が HLA タイプと関連する場合があることが報告され、カルバマゼピンによる Stevens-Johnson 症候群（SJS）では HLA-B1502 遺伝子と関連することが報告された。本研究ではカルバマゼピンによる DIHS 発症に関与する遺伝的要因を明らかにする目的で HLA 血清タイピング、HLA-B 遺伝子タイピングを行い、DLST との関連を検討した。

**B. 研究方法**

対象は平成 14 年～平成 20 年の 6 年間に島根大学医学部附属病院皮膚科を受診したカルバマゼピンによる DIHS 患者 8 例（男性 3 例、女性 5 例、平均年齢 49.25 歳）と平成 13 年～平成 19 年の杏林大学医学部附属病院皮膚科を受診したカルバマゼピンによる DIHS 患者 10 例（男性 4 例、女性 6 例、平均年齢 40.6 歳）、種々の基礎疾患のため 11 ヶ月以上のカルバマゼピンの内服歴があり、薬疹を発症していない対照患者 22 例（男性 10 例、女性 12 例、平均年齢 47.27 歳）である。患者より同意を得た後に末梢血を採取し、Ficoll Hypaque を用いて単核球を分離し、DNA を抽出した。HLA-B の遺伝子タイピングは PCR-SBT 法により行った。

**C. 研究結果**

DIHS 患者 18 例と対照患者 22 例の血清タイピング結果を表 1 に示す。患者群で A31 の頻度が有意に高かった。また、HLA-B locus の DNA タイピングの結果を表 2 に示す。対照群において B\*5201 の出現頻度が高かった。患者群ではカルバマゼピンによる SJS に特異的と報告された B\*1502 は検出されなかった。DLST の平均値の比較結果を表 3 に示す。DLST の値は患者群と対照群では患者群が有意に高かった。対照群内で B\*5201 をもつ症例が多かったことから B\*5201 を保有する群と保有しない群で DLST を比較すると、B\*5201 保有群で高い傾向がみられた (表 4)。

#### D. 考察

血清タイピングにおいて患者群で A31 の頻度が有意に高かった ( $P < 0.003$ )。Kashiwagi M らのカルバマゼピンによる重症薬疹では A\*3101 が多いとの報告と合致していた。A31 は DIHS を含む重症薬疹の発症に関与しているものと思われる。カルバマゼピンによる SJS の発症と関連があると報告された HLA-B\*1502 は本研究で調査した DIHS 患者、対照群ではみられなかった。一方、対照群では B\*5201 の出現頻度が最も多くみられた。B\*5201 は DIHS 発症の抑制因子となる可能性が考えられる。DLST の値を対照群内で B\*5201 保有群と非保有群で比較すると保有群で高値を示した ( $P < 0.061$ )。このことは B\*5201 保有群ではカルバマゼピンにより抑制性 T 細胞が主に活性化される可能性が考えられる。今後、多数例での解析を行うと共に、カルバマゼピンにより増殖する T 細胞分画を検討する必要がある。

#### E. 結論

- ・カルバマゼピンによる DIHS の発症には HLA-A31 が強く相関している。
- ・HLA-B locus の DNA タイピングでは対照群において B\*5201 の出現頻度が最も多くみられた。患者群ではカルバマゼピンによる SJS に特異的と報告された B\*1502 は検出されなかった。
- ・DLST の値は患者群と対照群では患者群が有意に高かった。
- ・対照群内で B\*5201 をもつ群は他群より DLST が高い傾向がみられた

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

- Matsuo H, Kaneko S, Tsujino Y, Honda S, Kohno K, Takahashi H, Mihara S, Hide M, Aburatani K, Honjoh T, Morita E. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on serum allergen levels after wheat ingestion. *J Dermatol Sci*. 2008 Oct 21.
- Ito K, Futamura M, Borres MP, Takaoka Y, Dahlstrom J, Sakamoto T, Tanaka A, Kohno K, Matsuo H, Morita E. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1536-42
- Ohta H, Maruyama M, Tanabe Y, Hara T, Nishino Y, Tsujino Y, Morita E, Kobayashi S, Shido O. Effects of redecoration of a hospital isolation room with natural materials on stress levels of denizens in cold

- season. *Int J Biometeorol*. 2008  
May;52(5):331-40.
- Zhang Y, Furumura M, Morita E.  
Distinct signaling pathways confer  
different vascular responses to  
VEGF 121 and VEGF 165.  
*Growth Factors*. 2008  
Jun;26(3):125-31
  - Takahashi H, Zhang Y, Morita E.  
Evaluation of the antihistamine  
effects of olopatadine, cetirizine and  
fexofenadine during a 24 h period: a  
double-blind, randomized,  
crossover, placebo-controlled  
comparison in skin responses  
induced by histamine iontophoresis.  
*Arch Dermatol Res*. 2008  
Jul;300(6):291-5.
  - Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A,  
Kohno K, Takahashi H, Furumura M,  
Morita E. Sensitivity and  
specificity of recombinant omega-5  
gliadin-specific IgE measurement  
for the diagnosis of  
wheat-dependent exercise-induced  
anaphylaxis. *Allergy*. 2008  
Feb;63(2):233-6
  - Fujii H, Kambe N, Fujisawa A,  
Kohno K, Morita E, Miyachi Y.  
Food-dependent exercise-induced  
anaphylaxis induced by low dose  
aspirin therapy. *Allergol Int*. 2008  
Mar;57(1):97-8.

H. 知的所有権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

表 1 DIHS 患者と対照患者の HLA 血清  
タイピング

	患者	対照	P	一般頻度'
A1	0	1	1.000	0.060
A2	2	10	0.419	0.293
A11	2	1	0.166	0.091
A24	4	16	0.384	0.231
A26	1	4	1.000	0.056
A30	0	1	1.000	0.026
A31	6	3	0.003	0.072
A33	0	5	0.287	0.088
B7	1	3	1.000	0.057
B13	0	1	1.000	0.047
B27	0	1	1.000	0.036
B35	0	3	0.545	0.075
B39	0	1	1.000	0.014
B44	0	2	1.000	0.075
B46	1	3	1.000	0.039
B48	0	2	1.000	0.037
B51	2	3	0.589	0.101
B52	2	7	1.000	0.028
B54	0	2	1.000	0.036
B55	1	2	1.000	0.026
B58	0	2	1.000	0.061
B59	0	1	1.000	0.005
B60	1	3	0.589	
B61	3	4	0.345	
B62	1	1	0.469	
B67	0	1	1.000	0.003
B71	0	1	1.000	
B75	1	0	0.267	

	患者	対照	P値	一般頻度'
DR1	0	4	0.550	
DR4	2	7	1.000	
DR7	0	1	1.000	
DR8	1	6	0.638	
DR9	2	8	0.682	
DR11	1	0	0.267	
DR12	2	1	0.166	
DR13	0	4	0.550	
DR14	1	2	1.000	
DR15	3	10	1.000	
DR16	0	1	1.000	

\* 北東アジアでの頻度を示す

(引用元 NCBI、dbMHC

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/ihwg.cgi>)

表 2 DIHS 患者と対照患者の HLA-B 遺伝子  
タイピング

HLA-B allele	患者	対照	P値	一般頻度*
070201	1	3	0.613	0.065
1301	1	0	0.450	0.015
130201	0	1	1.000	0.003
1501	1	1	1.000	0.087
1507	1	0	0.450	0.007
1511	1	0	0.450	0.004
1518	0	1	1.000	0.015
2704	0	1	1.000	0.003
3501	1	3	0.613	0.076
3901	1	0	0.450	0.044
3902	1	0	0.450	0.005
3904	0	1	1.000	0.001
4001	3	3	1.000	0.042
4002	5	2	0.211	0.086
4006	0	2	0.492	0.039
4403	0	2	0.492	0.087
4601	1	3	0.450	0.036
4801	4	2	0.381	0.030
5101	5	3	0.429	0.077
5201	2	7	0.149	0.107
5401	2	2	1.000	0.077
5502	3	2	0.642	0.019
5601	2	0	0.196	0.005
5801	0	2	0.492	0.004
5901	1	1	1.000	0.018
6701	0	1	1.000	0.011

表 3 患者群と対照群のDLST平均値の比較

	平均値(%)	P
患者群(16人)	295.3	<0.001
対照群(22人)	126.6	

表 4 対照群内での 5201 保有群と非保有群の  
DLST 値の比較

	平均値(%)	P
5201保有群(6人)	135	0.06
5201非保有群(13人)	123.9	

※引用元

Saito S, et al. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. Tissue Antigens. 2000 Dec;56(6):522-9.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

重症多形滲出性紅斑におけるウイルス再活性化機序の研究  
-同種造血幹細胞移植後発疹症/GVHD における HHV-6 再活性化の検討-

研究分担者 浅田秀夫  
奈良県立医科大学皮膚科学 教授

研究要旨 DIHS の病態形成には HHV-6 の再活性化が重要な役割を担っていると考えられている。しかし、薬疹の初期から、DIHS の発症を予測して、HHV-6 の再活性化を、詳細に検討することは困難な場合が多く、HHV-6 再活性化の機序や HHV-6 の病態へのかかわりについては、今なお不明な点が多い。われわれは、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ものと考えられた。

共同研究者  
北村華奈  
奈良県立医科大学皮膚科学

A. 研究目的

DIHS の病態形成には HHV-6 の再活性化が重要な役割を担っているものと考えられているが、再活性化機序や HHV-6 の病態へのかかわりについては、今なお不明な点が多い。われわれは、造血幹細胞移植後に高率にみられる GVHD おける HHV-6 再活性化を研究することにより、DIHS における HHV-6 再活性化の役割の解明を目指している。

B. 研究方法

奈良県立医科大学付属病院血液

内科において、末梢血幹細胞移植あるいは臍帯血幹細胞移植を受けた男性 10 人（19 歳～67 歳）、女性 5 人（40 歳～64 歳）を対象として、臨床経過を観察するとともに、移植前および、移植後 3 ヶ月以上に渡って定期的に採血を行い、全血中ならびに血清中のヒトヘルペスウイルス（HHV-6、HHV-7、CMV、EBV）DNA の検出・定量を、PCR 法および real-time PCR 法にて行った。また、血清中のサイトカイン（TNF- $\alpha$ 、インターフェロン- $\gamma$ 、IL-4、IL-10）ならびに sIL-2R についても ELISA 法にて測定した。

（倫理面への配慮）

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォ

ームドコンセントを得て、一般検査検体の残りをご提供頂いた。

### C. 研究結果

1. 造血幹細胞移植患者 15 例中 10 例で、移植後 10 日～56 日の間に、紅斑丘疹型の発疹が出現し、随伴症状などから、全例が GVHD と診断された。

2. GVHD と診断された 10 例全例に末梢血中に HHV-6 DNA が検出され、一方、発疹の見られなかった 5 症例では、HHV-6 DNA が検出されたのは 1 例のみであった (表 1)。

3. 発疹が見られた 10 例中 8 例で、皮疹の出現時期に一致して HHV-6 DNA が検出され、発疹の出現・消退と、血中の HHV-6 DNA コピー数との間に密接な相関が認められた (図 1)。

4. 皮疹出現、HHV-6 の再活性化に一致して、IL-10、sIL-2R の増加が見られた (図 2)。

### D. 考察

今回の研究では、移植後発疹症 / GVHD と HHV-6 再活性化との密接な関わりが明らかになった。これまでも、HHV-6 の再活性化と GVHD の関連性を指摘している報告はあったものの、明確な証拠に乏しく、さらに両者の関連性を否定する報告もあり、結論は出ていなかった。その理由として、① HHV-6 が多くの患者ですでに潜伏感染していること、② 免疫不全状態下では、疾患と関係なく非特異的に HHV-6 が再活性化する可能性があること、③ ウイルス検査のタイミングが難しいこと、④ PCR 法はしばしば検出感度が高すぎるためウイルスが検出されても臨床的意義が低く、一方、ウイルス分離法は臨床的意義が高いものの検出感度が低いなどの問題点

が挙げられる。われわれは、ウイルス検査のタイミングとして、臨床症状の有無にかかわらず、移植後定期的に採血を行い、また、ウイルスの検出法として、real-time PCR 法を用いて血中の HHV-6 DNA コピー数を経時的に測定することにより、HHV-6 再活性化と移植後発疹症 / GVHD との関わりを明確に示すことができた。

造血幹細胞移植後に、いかなる機序で HHV-6 が再活性化するのかについては、現在のところ不明であるが、今回の研究で、HHV-6 の再活性化の時期に一致して、IL-10、sIL-2R の上昇を認めたことから、この時期に IL-10 産生 T 細胞が活性化しているものと考えられ、この活性化 T 細胞が HHV-6 の再活性化に関与している可能性が示唆された。

### E. 結論

GVHD の発症に HHV-6 再活性化と IL-10 産生 T 細胞の活性化が密接に関わっていることが明らかになり、また DIHS の病態モデルとして、GVHD における HHV-6 の再活性化や病態への関与を研究することが、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ものと考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

欧文原著

1. Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, Asada H, Tanioka M, Yoshizawa A, Mikami Y, Kotani H, Nakashima Y, Miyachi Y,



Manabe T: High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis - Is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease?

Human Pathology, in press

2. Yokoi S, Niizeki H, Iida H, Asada H, Miyagawa S: Adjuvant effect of lipopolysaccharide on the induction of contact hypersensitivity to haptens in mice. *J Dermatol Sci*, 53: 120-128, 2008

3. Iida H, Asada H, Yokoi S, Niizeki H, Yasuda Y, Miyagawa S, Kita E: Regulatory effects of antihistamines on the responses to staphylococcal enterotoxin B of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. *J Dermatol Sci* 52: 31-38, 2008

4. Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki N, Miyagawa S, Morii T, Kimura H: Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin-10 levels, and skin rash / GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 58: 802-809, 2008

邦文総説

1. 浅田秀夫: 蚊アレルギーとEBV感染. *アレルギー・免疫* 15, 61-66, 2008

2. 浅田秀夫: 分子標的治療における蕁麻疹. *炎症と免疫* 16, 53-57, 2008

3. 浅田秀夫: HIV/AIDS (特集 / 性感染症 診断と治療). *Monthly Book Derma* 141, 21-28, 2008

4. 浅田秀夫: 帯状疱疹 (化学療法・ワクチン) (特集/特徴ある感染症対策). *臨床と微生物* 35, 691-696, 2008

5. 浅田秀夫: HHV-6 最近のトピック-造血幹細胞移植後発疹症/GVHD における HHV-6 再活性化- (特集 / ヘルペス感染症 その診断と治療). *Monthly Book Derma* 147, 77-82, 2008

6. 浅田秀夫: Biologics による蕁麻疹. *日本皮膚科学会雑誌* 118, 2682-2685, 2008

2. 学会発表

1. Asada H: Pathogenesis of hypersensitivity to mosquito bites. *International Investigative Dermatology 2008, Satellite Workshop*, May 13, 2008, Kyoto

2. 浅田秀夫: HHV-6再活性化と皮膚アレルギー. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 (シンポジウム) 東京, 2008.6.12-14

3. 浅田秀夫: ウイルス感染と蕁麻疹. 第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 (シンポジウム) 大阪, 2008.11.9

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 なし
3. その他 なし

No. of cases	Onset of skin rash (Days*)	Cutaneous manifestation (Maximum percentage of skin lesion)	Histology of the skin	Viral reactivation	Clinical manifestation other than skin rash	Outcome
1	10	Maculopapular erythema (60%)	ND	HHV-6, CMV	Fever, Diarrhea	
2	11	Maculopapular erythema (80%)	ND	HHV-6	Fever, Diarrhea	
3	24	Maculopapular erythema, (60%) Purpura	Slight lymphocytic interface dermatitis, Perivascular lymphocytic infiltration	HHV-6, CMV	Fever, Diarrhea hepatic dysfunction	Dead
4	12	Maculopapular erythema (40%)	ND	HHV-6	Fever, Diarrhea	Dead
5	35	Maculopapular erythema, (40%) Purpura	ND	HHV-6, HHV-7	Fever, Diarrhea	
6	13	Maculopapular erythema (40%)	Slight lymphocytic interface dermatitis, Perifolliculitis with atypical lymphoid cell infiltration	HHV-6	Fever, Diarrhea Hepatic dysfunction	
7	27	Maculopapular erythema, (90%) Purpura, TEN	Lymphocytic interface dermatitis and multiple eosinophilic keratinocytes	HHV-6	Fever, Diarrhea Hepatic dysfunction	Dead
8	32	Maculopapular erythema (50%)	Slight lymphocytic interface dermatitis, Perivascular lymphocytic infiltration	HHV-6	Fever, Diarrhea Hepatic dysfunction	
9	56	Maculopapular erythema (20%)	ND	HHV-6	Fever, Diarrhea	
10	32	Maculopapular erythema (40%)	ND	HHV-6	Fever, Diarrhea Hepatic dysfunction	Dead
11	-	-	ND	CMV		Dead
12	-	-	ND	HHV-6,CMV	Hepatic dysfunction	Dead
13	-	-	ND	-	Fever, Diarrhea	
14	-	-	ND	CMV	Pneumonia	Dead
15	-	-	ND	-	Fever, Diarrhea	

表 1. 造血幹細胞移植患者の臨床症状と経過中に検出されたヘルペスウイルス

\* Days after allo SCT

1

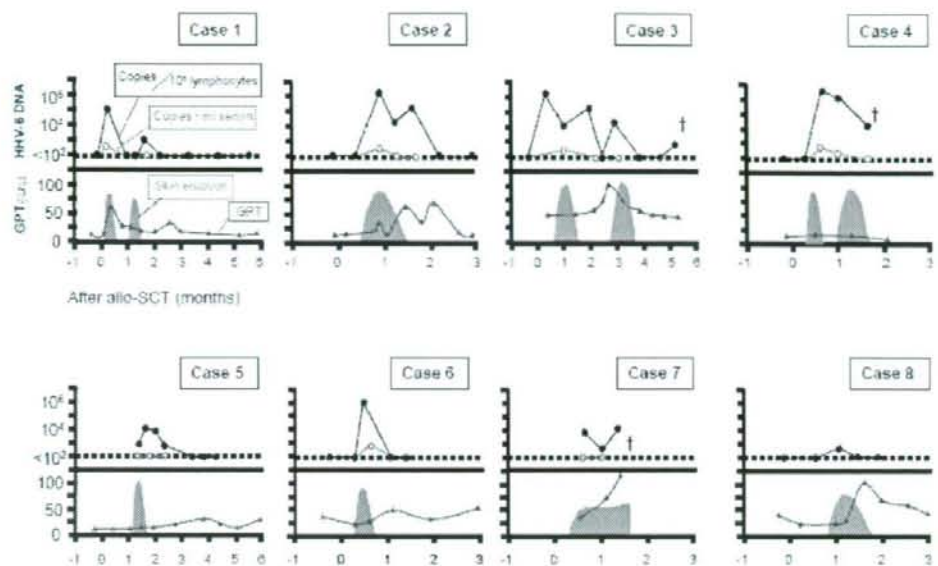
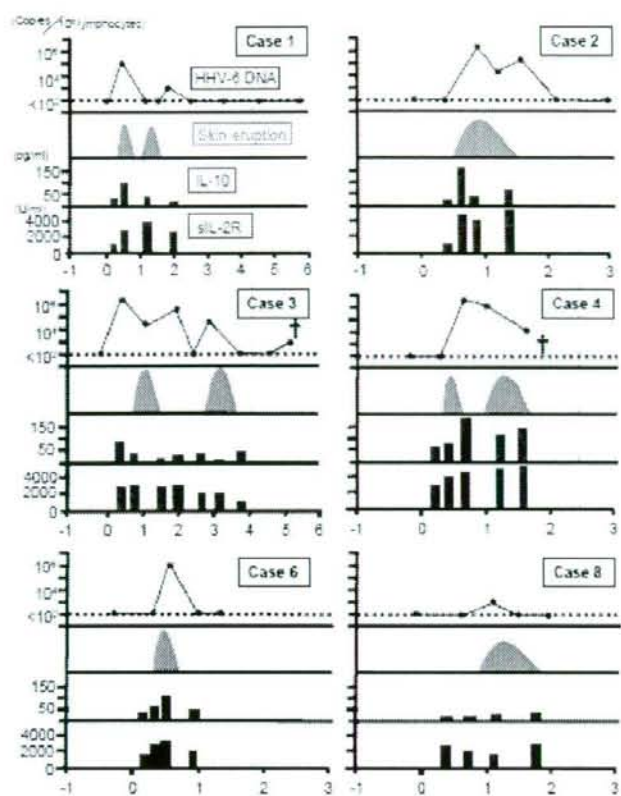


图 2



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

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

研究分担者 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

研究要旨 中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)、Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)などの重症薬疹は小児の報告例が多くはない。しかしながら、小児における疫学調査は実施されておらず、その実態は明らかではない。そこで、小児の TEN/SJS について全国調査を実施することとした。さらに、TEN の幼児例に対して血漿交換が奏効したのでその有用性について検討し報告する。

共同研究者  
相原道子 横浜市立大学皮膚科

伊藤玲子 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

#### A. 研究目的

中毒性表皮壊死症(TEN)、Stevens-Johnson 症候群(SJS)は重症薬疹であるが小児の報告例が多くはない。しかしながら、小児における疫学調査は実施されておらず、その実態は明らかではない。そこで、小児症例について疫学調査を実施する。さらに、TEN の幼児例に対して血漿交換が奏効したのでその詳細を報告する。

#### B. 研究方法

1. 日本小児科学会の認定施設（学会認定医が3名以上常勤する入院設備のある施設）519カ所を対象にアンケート調査を実施する。アンケートは2段

階にし、一次調査では2006年1月1日から2008年12月31日までの調査期間中に入院加療をおこなった上記疾患症例の有無と男女別人数のみを調査する。二次調査では一次調査で回答のあった個別の症例についてその詳細な情報を収集する。二次調査にあたっては、この橋本班で既に行っている成人症例の調査内容に一部修正を加えた内容について調査を実施する。

2. H20年10月に抗てんかん薬による幼児TEN症例についてサイトカインを始めとした各種メディエーターについて検討した。

#### （倫理面への配慮）

主任研究者である愛媛大学の倫理委員会ならびに横浜市立大学市民総合医療センターの倫理委員会での承認を得たうえで、アンケート調査を実施する。また、患者血清の使用については保護者へのインフォームドコン

セントを実施し承諾を得た上で測定を実施した。

### C. 研究結果

1. 小児のTEN/SJSの全国調査をH21年2月から開始したところである。一次調査での結果によっては再度アンケート用紙を配布する。次いで、症例があったところにH21年4月以降に二次調査を実施する。

2. 症例は4歳男児。主訴は発熱、全身の水疱。既往歴は生後10ヶ月で點頭てんかん発症。薬物療法でのコントロールが難しく、點頭てんかん後の症候性前頭葉てんかんによる難治性複雑発作の診断で、3歳時(平成19年)ACTH療法が施行された。ZNS+CLB+VPA内服で異常脳波なく退院した。平成20年4月より、近医に通院中。精神発達遅滞、パニック障害、多動性障害と診断されている。家族歴は母に抗菌薬アレルギーあり。

現病歴は平成20年6月よりけいれん発作が再燃し、内服薬を調整していた。同年10/17夜より38℃台の発熱・皮疹・口唇発赤・結膜充血を認めた。10/18水疱出現し近医を受診。内服薬を全て中止した。

10/19A 病院受診し入院。SJSあるいは水痘の疑いでB病院転院した。病変が拡大し、TENの診断でmPSL 20mg/kgとγグロブリン(1g/kg)が投与された。10/20精査加療目的に当院に転院となった。

入院時身体所見は身長110cm、体重18.0kg、体温40.4℃、血圧122/60mmHg、心拍162/分・整、SpO<sub>2</sub>98%(O<sub>2</sub>10ℓ吹き流し)、頭部：口唇血痂、口腔内びらん、眼球結膜充血、左眼球結膜びらん軽度あり、胸部：心雑音なし、呼吸音rhonchi(+)、腹部：平坦・軟、グル音

正常、四肢：浮腫なし、体表面積の60%に紅斑、水疱、外陰部びらんあり、Nikolsky現象(+)

入院時検査所見：  
WBC4620/μl, Hb12.9g/dl, Plt11.7万/μl (Neu26.7%, Eos0.1%, Mono50.1%, Lym22.7%), TP6.0g/dl, Alb2.9g/dl, Na136mEq/l, K3.7mEq/l, Cl106mEq/l, AST47IU/l, ALT14IU/l, T-Bil0.5mg/dl, CK900IU/l, CK-MB269IU/l, LDH542U/l, BUN18mg/dl, Cr0.39mg/dl, Glu115mg/dl, ESR5mm/hr, CRP4.92mg/dl, APTT41.7sec, PT(INR)1.48, Fib335mg/dl, FDP4μg/ml, (pH7.430, pO<sub>2</sub>65.5mmHg, pCO<sub>2</sub>29.5mmHg, HCO<sub>3</sub>19.2mmol/l, BE-3.5mmol/l)

転院後は皮膚生検を実施後、mPSLパルスを継続したが、病変の進行が止まらず、血漿交換を計6日間実施した。皮膚病変にたいする処置と並行して口腔、結膜、外陰部の粘膜保護を実施した。副腎皮質ステロイドは漸減中止した。入院40日後に後遺症なく軽快退院した。(図1)

原因薬剤の解明のためにDLSTならびにパッチテストを実施した。DLSTでは日をずらして4回検査を実施した(表1)。しかしながら、再現性はなく確定はできなかった。一方、パッチテストではセレニカRが陽性であった。

保存血清を用いてサイトカインを始め種々のchemical mediatorの測定を実施した(国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター高橋幸利先生に測定を依頼)。その結果IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, G-CSF, TNF-α, FGF, VEGFが急性期に高値であり、治療経過とともに低下した(図2)。一方、IL-1,

IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gなどは急性期に増加を認めるものの軽度であった。

#### D. 考察

今回我々は初めて全国規模の小児TEN/SJSの疫学調査を実施することになった。今後調査結果から小児例と成人例について比較検討を実施し、小児例の特徴を明らかにする。

TENに対する血漿交換療法についての小児例の報告は極めて少なく、今回の症例は極めて貴重な症例と言える。成人においてもその有効性が報告されている。(表2) 副腎皮質ステロイドとγグロブリン治療では効果が不十分であり、血漿交換を追加し有効であった。また、炎症性サイトカインなどは高値を示し、抑制性サイトカインなどの上昇は軽微にとどまった。さらに、この症例では急性期に好中球減少症を認めたため、G-CSFを一度投与したが、病初期の血清でG-CSFは著増していた。血漿交換療法はこれらの炎症起炎物質の除去にも有用と考えられた。

#### E. 結論

小児TEN/SJS調査からは重要な知見が得られるものと期待している。血漿交換療法は小児のTEN症例においても有用な治療法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

##### 1. 論文発表

1) Harada T, Ito S, Shiga K, Inaba A, Machida H, Aihara Y, Yokota S. A report of two cases of Kawasaki

disease treated with plasma exchange. Ther Apher Dial. 2008;12:176-9.

2) 相原雄幸 小児科からみた Stevens-Johnson症候群 Visual Dermatology 7:744-749,2008

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

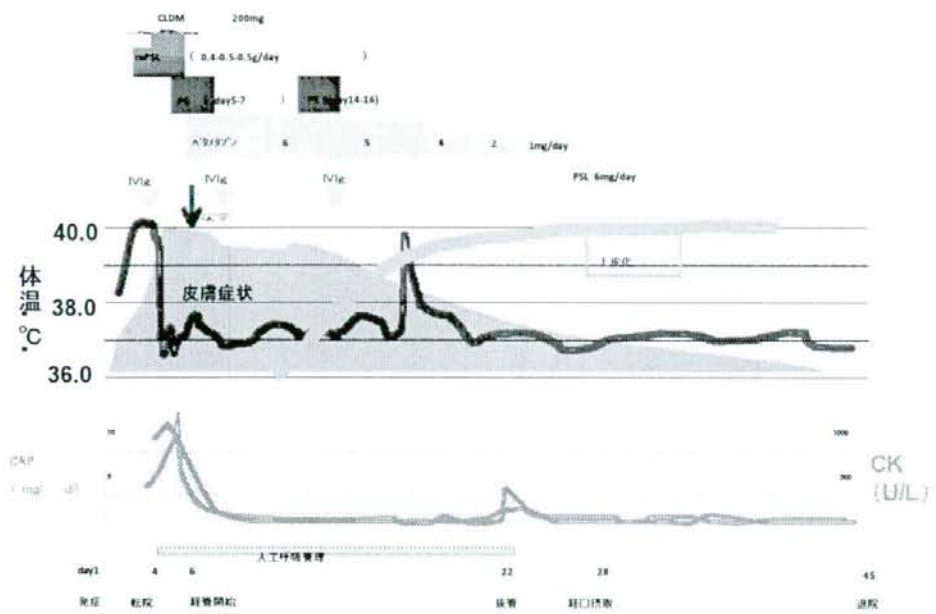


図1. 臨床経過

図2

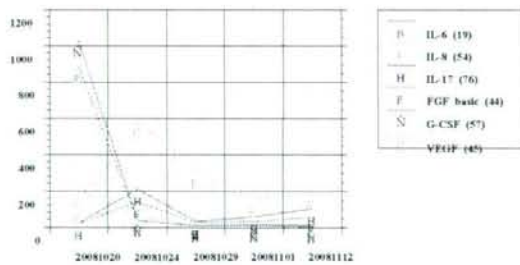




表1. DLST結果

	10/31	11/7	11/25	1/21
Control cpm	214	489	977	688
アレビアチン	84%		187%	140%
リスパダール	92%		90%	
エクセグラン	114%			
セレニ加		117%	93%	100%
マイスタン		144%		
ガバペン		272%		127%

S.I.%

表2. 血漿交換症例の比較 (山田裕道, 2008)

	死亡9例	生存33例
年齢(平均)	23~83 (60. 6)	1~81 (45. 0)
性別 M:F	2:7	17:16
TEN分類	電撃型5, SJS進展型1	電撃型12, SJS進展型16
血漿交換方法 PE	4	19
DFPP	2	10
PE+DFPP	0	1
PE+CHDF	2	1
その他	1	3
回数(平均)	1~8回 (3. 7)	1~6回(3. 1)
ステロイド前治療 あり	5	27
なし	4	3
不明	1	3
ステロイド併用 あり	3	22
なし	5	3
不明	1	5
死因 重篤な合併症	敗血症5 DIC 出血3 薬剤性肝障害1	敗血症5 肝機能障害2 その他4

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

DIHS 発症における形質細胞様樹状細胞の意義の検討

研究分担者 梶島健治  
京都大学大学院医学研究科 皮膚学講座 准教授

研究要旨 DIHS(drug-induced hypersensitivity syndrome)の特徴の一つに、初発疹発症から約2週間後にHHV-6ウイルスの再活性化とそれに伴う多臓器不全が挙げられる。ところが初発疹後2週間を経過した後にHHV-6が再活性化するのかに関する機序については不明である。そこで、強い抗ウイルス活性を有する形質細胞様樹状細胞に着目し、この細胞のDIHSの臨床経過に伴う局在を解析し、役割の解明とDIHS発症機序を明らかにすることを本研究の目的とする。DIHS患者（2例）、紅斑丘疹型薬疹（1例）と健常人（2例）の末梢血中の形質細胞様樹状細胞を検証したところ、DIHSの患者において著明に低下していることが見出された。以上より、DIHSの初発の皮疹部に形質細胞様樹状細胞が遊走し、血中における細胞が減弱することにより抗ウイルス活性が減弱することによりウイルスの再活性化が誘導される、という仮説のもとに研究を進めていきたい。

A. 研究目的

DIHSにおけるHHV-6などのウイルスの再活性化が起こるメカニズムの解明を行うことを本研究の目的とする。インターフェロン(IFN)- $\alpha$ などのI型インターフェロンを大量に産生することにより強力な抗ウイルス活性を有する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell:pDC)は、血中など体内に広く分布する。このpDCの特徴はウイルス感染に伴うCpGの刺激により細胞増殖を誘導するが、それ以外の状況下ではreplacementが容易に行われないのが特徴の一つである。そこで、DIHSにおける初発の皮疹部にpDCが皮疹部

へ集積することにより血中のpDCが減少し、そのために抗ウイルス活性が低下することにより、HHV-6の再活性化が起こる、という新しい仮説を提唱し（図1）、そのメカニズムに迫ることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

DIHS2症例(サンプル数6例)、紅斑丘疹型薬疹1症例(サンプル数1例)、健常人2例(サンプル数2例)について末梢血を採取した後に、単核球分画を分離し、細胞表面を染色してフローサイトメーターを用いて、pDC分画の細胞比率を検証した。

(倫理面への配慮)

末梢血のサブセット解析は、インフォームドコンセントを得たうえで、一般検査検体の残りをご提供頂いた。

### C. 研究結果

1. DIHS の患者においては、健常人に比べ、著明な pDC の低下が認められた (図 2)。また、症状が回復に向かうにつれ、pDC の数も回復する傾向にあった。

2. 紅斑丘疹型の薬疹の患者では健常人に比べ pDC 数は低い傾向にあるものの、DIHS の患者と比較すれば高値を示した (図 2)。

### D. 考察

DIHS の HHV-6 活性化後において、血中の pDC の頻度が異常低値を示していた。この結果より、HHV-6 の再活性化が起こっている頃に血中の pDC が低いために抗ウイルス作用が低下している可能性がある。今後、ステロイド内服などの治療との相関を検証すること、DIHS の初発皮膚疹部における pDC の浸潤が認められるかどうかを免疫組織学的に検証していくことも必要である。さらに、血清中の IFN- $\alpha$  値も定量し、仮説の検証とメカニズムを包括的に解明していく必要がある。本研究はまだ始まったばかりであるため、症例がまだ限られているので結論を述べるのは早計であるが、全くオリジナルな仮説であり、今後、DIHS におけるウイルス再活性化の機序を解明することにより、IFN- $\alpha$  の早期投与などを介して再活性化を防ぐことができれば患者にとって大きなメリットとなることが期待される。

### E. 結論

DIHS 患者において、健常人や他の

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 の低下によるものである、という仮説を検証することが急務である。本研究成果をもとに、DIHS におけるウイルス再活性化の予防法を確立し、臨床に応用することが望まれる。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### 1) 原著論文

- 1 Nishio D, Izu K, Kabashima K *et al.* T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 25-33.
- 2 Kabashima K, Sugita K, Tokura Y. Increment of circulating plasmacytoid dendritic cells in a patient with Kaposi's varicelliform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 239-41.
- 3 Koga C, Kabashima K, Shiraishi N *et al.* Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2625-30.
- 4 Mori T, Kabashima K, Yoshiki R *et al.* Cutaneous hypersensitivities to haptens are controlled by IFN- $\gamma$ -upregulated keratinocyte Th1 chemokines

- and  
IFN-gamma-downregulated  
langerhans cell Th2  
chemokines. *J Invest Dermatol*  
2008; 128: 1719-27.
- 5 Nakashima D, Kabashima K,  
Sakabe J *et al.* Impaired  
initiation of contact  
hypersensitivity by FTY720. *J*  
*Invest Dermatol* 2008; 128:  
2833-41.
- 6 Yoshiki R, Kabashima K,  
Sugita K *et al.* IL-10-Producing  
Langerhans Cells and  
Regulatory T Cells Are  
Responsible for Depressed  
Contact Hypersensitivity in  
Grafted Skin. *J Invest Dermatol*  
2008.
- 7 Nagamachi M, Sakata D,  
Kabashima K *et al.* Facilitation  
of Th1-mediated immune  
response by prostaglandin E  
receptor EP1. *J Exp Med* 2007;  
204: 2865-74.
2. 学会発表
1. Langerhans cells and  
prostaglandins: contribution to  
the etiology and pathogenesis of  
atopic dermatitis and related  
disorders (symposium)  
Kabashima K. 5th Georg Rajka  
International Symposium on  
Atopic Dermatitis, Kyoto, April  
2008
2. Possible pathogenic role of Th17  
cells for atopic dermatitis. C Koga,  
K Kabashima, N Shiraishi, M  
Kobayashi, and Y Tokura (IID  
2008)
3. Alterations of serum Th1 and Th2  
chemokines by combination  
therapy of interferon-g and  
narrowband UVB in patients with  
mycosis fungoides. T Shimauchi,  
K Sugita, D Nishio, H Isoda, S  
Age, Y Yamada, R Hino, M Ogata,  
K Kabashima and Y Tokura (IID  
2008)

2)総説論文

梶島健治 樹状細胞による免疫制御  
と臨床応用 「皮膚の樹状細胞サブセ  
ットと機能」実験医学 26 卷  
Page3250-3255 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況(予  
定を含む)  
該当せず